Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen

von

Prof. Dr. W. Grab

Direktor des pharmakologischen Instituts
der Justus Liebig Universität Gießen

und

Prof. Dr. K. Oberdisse

Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Medizinischen Akademie Düsseldorf

MIT 55 ABBILDUNGEN



1959

GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

Satz und Druck: Darmstädter Echo Verlag und Druckerei GmbH Darmstadt

Vorwort

Den endokrinen Erkrankungen wendet sich heute immer mehr Interesse zu. Einer der Gründe dafür liegt in der allgemeinen Zunahme chronischer Krankheiten, wozu der höhere Anteil alter Leute an der Gesamtbevölkerung wesentlich beiträgt. Und gerade bei chronischen Krankheiten sind endokrinologische Probleme häufiger und wichtiger als bei den akuten Erkrankungen.

Ein anderer Grund ist darin zu sehen, daß Ärzte sowohl als Laien sich für hormonale Fragen mehr als früher interessieren, da die Endokrinologie in den letzten Jahren so wesentliche Fortschritte gemacht hat.

Unter den endokrinen Erkrankungen, die in das Gebiet des Internisten fallen, sind die Schilddrüsenleiden die häufigsten. Sie machen im Krankengut der Klinik und der Sprechstunde einen beträchtlichen Anteil aus. In ihren klassischen Formen zeigen sie sich zwar auch heute nicht viel öfter als früher, aber wir beobachten doch immer mehr Krankheitsbilder, die wir zu den verschleierten Schilddrüsenstörungen rechnen müssen. Solche larvierten Leiden können mit modernen Methoden besser als bisher als Schilddrüsenerkrankungen erkannt und behandelt werden.

So wurden u. a. bisher die monosymptomatisch erscheinenden Hyperthyreosen häufig verkannt, die unter dem Bild einer Tachyarrhythmie oder Herzinsuffizienz verlaufen. Aber auch Hypothyreosen wurden oft übersehen, weil sie sich langsam entwickeln und weil weder der Umgebung noch dem Kranken seine Wesensveränderungen zum Bewußtsein kommen.

Zudem waren wir uns bewußt, daß die rasche Entwicklung der Grundlagenforschung und der therapeutischen Möglichkeiten eine neue zusammenfassende Darstellung wünschenswert erscheinen ließen.

In der vorliegenden Schrift haben wir eine Reihe neuer Behandlungsverfahren besonders hervorgehoben, die sehr wirksam sind, aber gerade deshalb mit Bedacht und ärztlicher Überlegung gehandhabt werden müssen. Die Arzneibehandlung der Schilddrüsenerkrankungen ist heroischer geworden als bisher und belastet den Arzt mit größerer Verantwortung. Wir haben heute wesentlich mehr Medikamente zur Verfügung und kennen ihre spezifischen Wirkungen etwas genauer, so daß eine differenziertere Arzneibehandlung möglich ist. Dafür sind aber Auswahl des geeigneten Stoffes, Anwendungsbereich und Dosierung verwickelter geworden.

Die Indikationen einzelner Behandlungsmethoden voneinander abzugrenzen, ist eine der wichtigsten Aufgaben des klinischen Teiles. Unbedachte Verwendung stark wirkender Arzneien bei ungenauer Diagnose kann viel Schaden anrichten!

Die vorliegende Schrift, die sich an den Facharzt und den interessierten praktischen Arzt wendet, versucht, sich den Bedürfnissen der Praxis anzupassen. Die Arzneibehandlung, zu der auch die mit radioaktivem Jod gehört, ist in den Vordergrund gestellt, andere Therapieformen wurden nur gestreift. Normale

und pathologische Physiologie werden gemeinsam besprochen da sich so die krankhaften Abweichungen am sinnfalligsten zeigen Auf eingehende Schilderung der Symptomatik und Klinik konnte verzichtet werden da Kenntnisse auf diesem Gebiet vorausgesetzt werden durften Nur bei einigen Abschnitten schien es zweckmaßig auf die neuere Entwicklung etwas ausfuhrlicher einzugehen

Dagegen wurde die moderne Arzneitherapie nach Moglichkeit vollständig be rucksichtigt aber auch die fruher ublichen Medikamente kritisch gewurdigt Die Teilung des Stoffgebietes zwischen Kliniker und Pharmakologen gab die erwunschte Gelegenheit die pharmakologischen Grundlagen der Wirkung jeden Stoffes dar zulegen und daraus die Folgerungen fur die praktische Anwendung abzuleiten

In dem Abschnitt uber die **pharmakologischen Grundlagen** wird die Wirkungsweise der Arzneimittel die fast immer uber den Organbereich der Schilddruse hinausgeht im einzelnen erlautert so daß dem Arzt die Auswahl unter seinen Mitteln erleichtert wird

Im **klinischen Teil** werden Dosierung und Anwendungsweise besprochen und die praktische Therapie behandelt Die aus Tierexperimenten gewonnenen Ergebnisse wurden nur dann herangezogen wenn erwiesen war daß sie in ihren Grundprinzipien auch fur den Menschen gelten

Haufigkeit und Verlauf mancher Schilddrusenerkrankungen zeigen regionale Unterschiede die sich auf Dosierung und Auswahl der Arzneimittel auswirken Die Besonderheiten der Schilddrusenpathologie im deutschen Sprachgebiet wurden daher berucksichtigt

Wiederholungen im Text waren nicht ganz zu vermeiden sie schienen uns aber doch gerechtfertigt wenn der Sachverhalt vom klinischen und pharmako logischen Standpunkt aus dargestellt wurde

Unsere heutigen Erkenntnisse sind noch luckenhaft und manche Befunde und Zusammenhange noch unklar Es ist zu erwarten daß weitere Forschung diese Lucken schließen wird und daß sich daraus neue Aspekte entwickeln die vielleicht auch zu einer Revision mancher Punkte unserer Arzneitherapie fuhren mussen

Zum Schluß mochten wir unsern Sekretarinnen Fraulein *A Corleis* und Fraulein *I Symann* fur die unermudliche und sehr gewissenhafte Mitarbeit unseren herz lichen Dank auch an dieser Stelle zum Ausdruck bringen

Gießen und Dusseldorf Ostern 1958 *W Grab / K Oberdisse*

Inhaltsverzeichnis

Häufig verwendete Abkürzungen

I^{131}	Radioaktives Jod-Isotop mit der physikalischen Halbwertszeit von 8 Tagen
PBI	Hormonjod im weiteren Sinn (protein bound iodine)
BEI	Hormonjod im engeren Sinn (butanol extractable iodine)
PBI^{131}	Radiojod enthaltender Anteil des PBI 48 Stunden nach einer diagnostischen Gabe von Radiojod
BEI^{131}	*Radiojod enthaltender Anteil des BEI 48 Stunden nach* einer diagnostischen Gabe von Radiojod
TSH	Thyreotropin (Thyreoidea stimulierendes Hormon)
TETRAC	3 5 3 5 Tetrajod-thyro-acetat (Essigsäure-Homologes von Thyroxin)
TRIAC	3 3 5 Trijod-thyro-acetat (Essigsäure-Homologes von Trijodthyronin)
PTU	Propyl-thiouracil
MTU	*Methyl-thiouracil*
MMI	Methylmerkaptoimidazol

Teil I

Pharmakologische Grundlagen zur medikamentösen Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen

Von Prof. Dr. W. Grab

Mit 19 Abbildungen

A Die Schilddrüse und ihre Funktionskreise

Im gesunden und im kranken Organismus hat die physiologische oder pathologische Funktion jeden Organs Rückwirkungen auf den gesamten Körper Die Schilddrüse gehört wohl zu jenen Organen bei denen diese Rückwirkungen besonders umfassend und tiefgreifend sind Man weiß zwar schon seit langem daß ihre Erkrankungen den Ablauf lebenswichtiger Vorgänge beeinträchtigen aber erst die modernen radiologischen Untersuchungsverfahren und die pharmakologische Analyse der Schilddrüsenfunktion haben erkennen lassen wie sehr sich die krankhaft veränderte Schilddrüsentätigkeit für fast jede Körperzelle auswirkt

Wir wissen heute daß die Schilddrüse nicht ein unabhängiges Organ ist sondern daß sie eingegliedert ist in Funktionskreise Dadurch sind verbunden die von der Schilddrüse abhängige Peripherie und die ihr übergeordneten Zentralstellen in Zwischenhirn und Hypophyse Bei der Behandlung der Schilddrüsenkrankheiten müssen alle Glieder dieser Funktionskreise mit in Betracht gezogen werden

Die Funktionskreise der Schilddrüse kann man anschaulich durch folgendes Schema darstellen

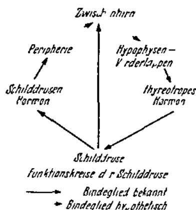


Abb 1

Funktionskreise der Schilddrüse Das Schema zeigt die Stellung der Schilddrüse zu den Organen, von denen sie abhängt und die von ihr abhängen — Erklärung im Text S 53

Aus diesem Schema ist ersichtlich daß die Schilddrüse von übergeordneten Stellen gesteuert wird ihrerseits aber selbst Vorgänge in der Peripherie lenkt die dann wieder Rückwirkungen auf die Zentralstellen haben

Aufgabe der Schilddrüse ist es Körperzellen in der Peripherie zur richtigen Zeit mit den notwendigen Mengen Schilddrüsenhormon zu versorgen Man könnte sich auf die Betrachtung der Schilddrüse beschränken wenn die peripheren Zellen außerhalb der Schilddrüse immer gleichmäßig spezifisch auf Schilddrüsenhormone reagieren würden also in ihrer Empfindlichkeit konstant wären Dies gilt schon beim Gesunden nicht für topografisch verschiedene Körperbereiche und erst recht nicht beim Kranken Begriffe wie Unterfunktion oder Überfunktion darf man also nicht mehr mit dem ausschließlichen Blickpunkt auf die Schilddrüse betrachten sondern muß sie im Zusammenhang mit der Empfindlichkeit der peripheren Körperprovinzen sehen Erst beides zusammen gibt ja für den Organismus die Auswirkung Schilddrüsenfunktion

Auch bei Schilddrusenerkrankungen sind diese Funktionskreise vollstandig oder in wesentlichen Teilen noch erhalten geblieben Daraus ergibt sich daß man die Leistung der Schilddruse sowohl direkt wie auch über andere Glieder ihres Funktionskreises her beeinflussen kann denn die Pfeile im umstehenden Schema deuten ja an in welcher Richtung die Organe voneinander abhangig sind Tatsachlich haben wir heute Arzneimittel zur Verfugung die es erlauben, diese Beeinflussung auch praktisch zu verwirklichen und therapeutisch auszunutzen In den spateren Abschnitten wird daher bei der Besprechung des Wirkungsmechanismus der Pharmaka darauf hinzuweisen sein an welchen spezifischen Stellen dieser Funktionskreise sie angreifen

B. Physiologie der gesunden Schilddrüse und Pathophysiologie der Schilddrüsenerkrankungen

I. Allgemeines

Eine kurze Besprechung der normalen Physiologie der Schilddrüse ist notwendig, um die krankhaften Abweichungen damit vergleichen und richtig beurteilen zu können. Wie bei jedem gesunden Organ ist auch bei der Schilddrüse die Aktivität nach den biologischen Erfordernissen des Organismus ausgerichtet. Daher wechselt ihre Leistung mit dem Lebensalter, mit den besonderen Bedingungen von Pubertät, Schwangerschaft und Klimax und mit der Anpassung an Muskelarbeit, Umgebungstemperatur und übrige Umwelt. Erkrankungen der Schilddrüse zeigen sich darin, daß diese physiologische Korrelation zwischen tatsächlicher und geforderter Leistung gestört ist.

Die klinischen Erscheinungen und die krankhaften Laboratoriumsbefunde lassen sich aus der pathophysiologischen Situation bei Schilddrüsenerkrankungen erklären. Daher wird auch bei den einzelnen Organsystemen die Auswirkung von zu viel oder zu wenig Schilddrüsenhormon in Grundzügen beschrieben. Die arzneilichen Wirkungen der Schilddrüsenhormone, ihre therapeutische Bedeutung bei der Hypothyreose und ihre pathologischen Auswirkungen bei der Hyperthyreose lassen sich so am besten übersehen.

Mit „Schilddrüsenhormonen" bezeichnen wir alle als Naturstoffe in der Schilddrüse vorkommenden Substanzen mit thyreomimetischer Wirksamkeit. Damit meinen wir folgende spezifische Wirkungen dieser Hormone beim Warmblüter: Fähigkeit zur vollen Substitution der fehlenden Schilddrüse (d. h. Beseitigung aller Ausfallserscheinungen nach Entfernung der Thyreoidea, Heilwirkung beim menschlichen Myxödem), Beeinflussung von Wachstum und Metamorphose.

Wir sprechen von „Schilddrüsenhormonen", da es ja mehrere Stoffe mit Hormoncharakter in der Schilddrüse gibt, die sich nur in Einzelheiten voneinander unterscheiden.

Wird ein bestimmter Stoff gemeint, so wird er mit seinem chemischen Namen bezeichnet, z. B. Thyroxin, Trijodthyronin usw.

Bei üblichen Arzneimitteln verwenden wir meist nur ihre Handelsnamen, da sie dadurch stofflich eindeutig definiert sind und diese Handelsnamen den Ärzten meist geläufig sind.

Ausdrücke wie „Euthyreose", „Hyper-" und „Hypothyreose" werden im allgemeinen Sinn verwendet und bezeichnen nur den aktuellen Zustand ausgeglichener, über- oder unterwertiger Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen ohne Rücksicht auf Pathogenese oder klinisch einheitliche Krankheitsbilder. Ausdrücke wie „Dysthyreose" und „Thyreotoxikose" wurden vermieden, was im klinischen Abschnitt kurz begründet wird.

Mit dem Ausdruck Morbus Basedow bezeichnen wir nur jene klinische Einheit die unter dem vollen Bild aller (oder fast aller) klassischen Symptome in Erscheinung tritt Die erhohte Aktivitat der Schilddruse ist dabei nicht mehr den Erfordernissen des Korpers angepaßt sie fugt sich dabei nicht mehr in die physiologische Ordnung ein die ihr durch ihre Stellung in den Funktionskreisen zugemessen ist Eine solche aus der korrelativen Ordnung der Organfunktionen heraustretende Aktivitat finden wir aber auch bei anderen Schilddrusenerkrankungen die nicht alle klassischen Symptome zeigen und daher auch nicht als Basedow bezeichnet werden

II Die grundlegende Bedeutung der Schilddruse bei lebenswichtigen biologischen Leistungen

Eine erste wichtige Frage betrifft die Gesamtheit aller ihrer Wirkstoffe Wozu braucht man eigentlich eine Schilddruse? Über dem Vielerlei der experimentellen Einzelbefunde uber die moderne Sammelwerke so ausfuhrlich berichten wird dieses Problem meist etwas vernachlassigt

Man kann beim ausgewachsenen Saugetier die Schilddruse vollstandig entfernen ohne das Leben zu gefahrden Die Ausfallserscheinungen bei fehlender Schilddruse sind dabei erstaunlich gering und außerlich uberhaupt kaum zu erkennen wenn man das Tier unter gleichformig gunstigen Lebensbedingungen halt Auch beim erwachsenen Menschen ist die Schilddruse kein unbedingt lebenswichtiges Organ wenn es auch nach volliger Entfernung der Schilddruse zu schwerer korperlicher und psychischer Beeintrachtigung kommt

Wir wissen heute bis in viele Einzelheiten daß die Schilddruse das Ausmaß von Stoffwechselvorgangen beeinflußt aber Steigerung oder Senkung des Gesamtstoffwechsels konnen auch ohne Schilddruse zustande kommen eben aufgrund anderer Mechanismen Auch fur gegenregulatorische Stoffwechselaufgaben ist die Schilddruse nicht grundsatzlich notwendig und wenn dem ausgewachsenen athyreoten Tier belastende außere Bedingungen ferngehalten werden so ist sein Leben durch Fehlen seiner Schilddruse nie unmittelbar bedroht Aus diesen Beobachtungen allein ergeben sich kaum uberzeugende Hinweise fur eine lebensnotwendige Bedeutung der Schilddruse

Und doch gibt es im Leben jeden Wirbeltieres und auch des Menschen physiologische Umstande bei denen eine thyreogene Aktivierung der Lebensvorgange und des Stoffwechsels eine vitale Bedeutung bekommt wo also die Schilddruse zu einem *lebenswichtigen Organ* wird namlich bei der Metamorphose der Tiere und der ihr entsprechenden morphokinetischen Entwicklung des Menschen

Aus Untersuchungen der Zoologen[1, 2] die heutzutage ebenfalls die Radiojodtechnik heranziehen und Tiere aus verschiedenen Klassen auf ihre Schilddrusenfunktion pruften konnen wir namlich entnehmen daß die Schilddrusen der niedrigen Wirbeltiere immer dann Perioden erhohter Aktivitat erkennen lassen

[1] *Fleischmann* (zusammenfassende Darstellung 1951)
[2] *Rawson* (zusammenfassende Darstellung 1955)

wenn diese Tiere sich umstellen müssen, z. B. in ihrem Entwicklungsgang eine Metamorphose durchmachen, sich fortpflanzen, sich extremen Umweltbedingungen wie Hunger, Kälte, Hitze anpassen müssen, kurz, wenn sie eine große biologische Leistung zu vollbringen haben. Nimmt man ihnen in dieser Lebensphase die Schilddrüse weg, so sind sie zu dieser Anpassungsleistung nicht mehr fähig; ihr Versuch, sich anzupassen, scheitert, und sie gehen dabei zugrunde.

Die Schilddrüse ist ein Organ von stammesgeschichtlich recht ehrwürdigem Alter[1].

Schon die niedrigsten Wirbeltiere, nämlich die Manteltiere, die noch gar keinen Kopf ausbilden, haben ein der Schilddrüse äquivalentes Organ, das fähig ist, Jod zu sammeln und zu speichern. Alle Wirbeltiere in der aufsteigenden Reihe haben dann eine Schilddrüse, ihre topografische Lage aber weicht meist von der bei Säugetieren ab. Bei Knochenfischen (Teleostiern) liegen die Schilddrüsen follikel paarig neben der Bauchaorta, bei Schlangen unpaarig über dem Perikard, bei Vögeln bildet sie mit dem Thymus zusammen ein gemeinsames Organ.

Solche phylogenetischen Untersuchungen sind recht aufschlußreich, wenn man sich die Bedeutung der Schilddrüse klarmachen will. In der stammesgeschichtlichen Entwicklung muß in einer bestimmten Lebenssituation das Bedürfnis nach einem Organ mit Schilddrüsenfunktion aufgetreten sein. Zuerst entstanden wohl jene Enzyme, die für die Thyreoidea spezifisch sind, und dann in besonderen Zellen konzentriert wurden. Diese Zellen schlossen sich dann im Laufe der Entwicklung zu einem Organ zusammen, das schon in seiner phylogenetisch frühesten Form Zellfollikel ausbildet, die mit jodhaltigem Kolloid gefüllt sind, also schon den gleichen Feinbau zeigt wie bei den höchsten Säugetieren.

Es ist überraschend, schon bei Kaulquappen, also Froschlarven, die typisch gebaute Schilddrüse mit Follikeln und Kolloid zu finden. Ihr spezifischer Einfluß auf den Stoffwechsel hat sich bereits bei Salamandern nachweisen lassen. Entfernt man die Schilddrüse, so geht der Sauerstoffverbrauch des Tieres zurück; verfüttert man Schilddrüsenpulver, so steigt er wieder an. Schon bei höheren Fischgattungen enthält die Schilddrüse die gleichen jodhaltigen Verbindungen wie bei Säugetieren und Menschen; bei Knochenfischen wirken schon antithyreoidale Stoffe, bei Haien (Selachiern) dagegen noch nicht.

Einzelne spezifische Wirkungen der Schilddrüsenhormone finden wir schon bei sehr primitiven Lebewesen[2]. Thyroxin steigert den Sauerstoffverbrauch von gewissen Bakterien, z. B. Aerobacter aerogenes in Gegenwart von Glukose und Cholesterin. Bei höheren Pflanzen ließ sich das Wachstum der Wurzeln von Mais (Zea mays) durch Thyroxin fördern, das durch Serpasil-Wirkung gehemmte Wachstum der Gartenkresse (Lepidium sativum) wird ebenfalls durch Thyroxin wieder angeregt[3]. Man muß aber bezweifeln, ob diese Effekte des Thyroxins bei Pflanzen auf dem gleichen Wirkungsmechanismus beruhen wie bei Wirbeltieren, denn einmal sprechen von höheren Pflanzen nicht alle, sondern nur einzelne auf Thyroxin an, und außerdem sind es bei den lichtverwertenden Pflanzen andere

[1] *Fleischmann* (zusammenfassende Darstellung 1951)
[2] *Wainfan* ea (1954)
[3] *Bersin* (zusammenfassende Darstellung 1957)

biochemische Mechanismen mit denen sie hauptsachlich ihre Energie gewinnen und verwerten Es wird sich also bei den Thyroxinwirkungen auf Pflanzen unter Umstanden nur um eine gewisse Analogie zu den Vorgangen beim Tier handeln

Jodhaltige Verbindungen finden sich aber in vielen Pflanzen Dijodtyrosin ist bei allen Meerestieren und pflanzen gefunden worden Dies ist biochemisch durchaus verstandlich da es sich aus Jodid Oxydation und Tyrosin in einfacher Weise bilden kann

Es ist aber bisher unbekannt durch welche besondere phylogenetische Situation es notwendig wurde daß sich neben Dijodtyrosin auch Thyroxin bilden mußte also die Funktion einer Schilddruse biologisch erforderlich wurde Man konnte an den Übergang vom Wasser zum Landleben denken, wie z B bei der Umwandlung der Kaulquappe zum Landfrosch Aber sehr viele Wassertiere haben eben doch schon eine Schilddruse Auch fur den Übergang vom wechselwarmen zum isothermen Leben durfte die Mitwirkung der Schilddruse nicht ausschlaggebend notwendig gewesen sein denn Schilddrusen gibt es ja auch schon bei drei Klassen von Kaltblutern

Erst die wichtige Beobachtung daß bei Atlantik Salmen die Schilddruse immer dann alle Zeichen erhohter Aktivitat zeigt wenn die Tiere in eine Wachstumsperiode kommen und die Großenverhaltnisse der Organe sich wesentlich andern liefert Hinweise auf die grundlegende Aufgabe der Schilddruse Sie hat bei der Metamorphose ausschlaggebende Bedeutung

Gudernatsch[1] machte 1912 die entscheidende Beobachtung daß durch kleinste Konzentrationen von Thyroxin im Zuchtwasser von Kaulquappen deren Umwandlung in kleine Frosche beschleunigt wird Diese Gestaltwandlung die Metamorphose muß naturlich auch bei der physiologischen Entwicklung des Frosches durchlaufen werden und dieser Vorgang wird von der Schilddruse der Kaulquappen gesteuert Blockiert man ihre Schilddruse so bleibt die Metamorphose stehen (Neotenie) die Kaulquappe entwickelt sich nicht weiter und geht zugrunde Bei Kaulquappen ist die Schilddruse verglichen mit den ubrigen Organen ein großes Gebilde das die zur Metamorphose notwendige Energie zu erschließen hat Sie erfordert namlich viel Energie denn es entwickeln sich an der Froschlarve zuerst die Hinterbeine der Fischschwanz wird langsam resorbiert Lungen werden ausgebildet die Vorderbeine sprießen hervor die Kiemenanhange werden abgeworfen *die Geschlechtsdrusen differenzieren sich eine Reihe von Organen* verkummert andere Organe werden *großer oder ihre primitiven Anlagen ent*wickeln sich Ganz entsprechend verlauft die Metamorphose auch bei hoheren Tieren bei denen sich im Zug der Entwicklung zum ausgereiften Exemplar die Organe in ihren Großenrelationen zueinander recht wesentlich verandern

Auch bei Saugetieren ist die Schilddruse wahrend der Entwicklungszeit vom Foet zum geschlechtsreifen Tier am aktivsten Entfernt man die Schilddruse wahrend dieser Entwicklungszeit so sieht man schwerste Ausfallserscheinungen Das Wachstum bleibt stehen die Geschlechtsreife tritt nicht ein die gestaltliche Entwicklung zum ausgereiften Lebewesen bleibt aus

---

[1] *Gudernatsch* (1912)

Beim Menschen ist die Schilddruse fur die Entwicklung gleicherweise vollig unentbehrlich Dies ergibt sich schon daraus daß sie schon sehr fruh im Embryonal leben entwickelt wird und ihre Aufgabe ubernehmen muß Bei einem mensch lichen Embryo von 8 mm Lange der also erst 5 bis 6 Primitivsegmente angelegt hat kann man schon Schilddrusenzellen erkennen In der 14 Embryonalwoche zeigt die fotale Schilddruse bereits ihren typischen Bau das Kolloid tritt auf und sie beginnt Jod zu speichern Gelegentlich kommen an atypischen Stellen Schilddrusenbildungen zustande im Ovar z B als Teratom das kropfig oder an Hyperthyreose erkranken kann (Struma ovarii)

Volliges Fehlen der Schilddruse ist bei Madchen haufiger als bei Knaben Wahrend der Fotalzeit kann die kindliche Schilddruse zwar von der mutter lichen mehr oder weniger ersetzt werden aber fur die extrauterine Metamorphose vom Kind zum Jugendlichen und Erwachsenen ist sie lebensnotwendig Fur schilddrusenlos geborene Kinder Athyreoten kommt es spatestens in der Puber tatsentwicklung zur Katastrophe sie gehen ohne arztliche Behandlung zugrunde meist schon als Kleinkinder

Auch beim Menschen kann man ja mit Recht von einer Wandlung der Gestalt sprechen wenn das Kind heranwachst Ein kleines Kind ist ja nicht etwa eine verkleinerte Ausgabe eines Erwachsenen sondern es hat ganz andere Korper proportionen Arme und Beine sind zu klein innere Organe relativ zu groß Die Korperproportionen der hypothyreoten Kretinen mit ihren kurzen Armen und Beinen gleichen denen der Kinder als Zeichen der nicht vollig gelungenen Meta morphose Auch die Großenrelationen der Organe untereinander andern sich mit der Reifung der gesunden Kinder Geschlechtsorgane werden entwickelt der Thymus bildet sich zuruck die Form des ganzen Korpers andert sich An allen diesen Änderungen wirkt außer der Hypophyse die Schilddruse entscheidend mit sie hat wahrend der Pubertatsentwicklung die großte Leistung wahrend ihres ganzen Lebens zu vollbringen

Jetzt wird auch verstandlich warum die Schilddruse in der Pubertat manchmal ihrer Aufgabe nicht gewachsen ist und sich daher vergroßern muß um sie doch noch erfullen zu konnen Es bildet sich der Pubertatskropf aus der wiederum bei Madchen haufiger ist als bei Knaben wohl weil die Gestaltwandlung bei der Reifung der Madchen einschneidender und umfassender ist Dies ist auch einer der Grunde weshalb Frauen haufiger an Schilddrusen Unterfunktion erkranken als Manner da sie ja haufiger metamorphotische Aufgaben zu leisten haben Schon bei der Menstruation schwillt vorubergehend die Schilddruse leicht an starker bei der Graviditat Bei Frauen mit kranker Schilddruse haufen sich Fehlgeburten auffallig die Neugeborenen sind lebensschwach Man spricht von einer Embryo pathia thyreotica da weder Mutter noch Kind die Metamorphose wahrend Schwangerschaft und Fotalentwicklung vollwertig leisten konnen[1]

Die Schilddruse beeinflußt die Metamorphose wahrscheinlich durch den gleichen Mechanismus durch den sie auch den Stoffwechsel steigert Dies zeigt sich aus folgenden Befunden Auch beim ausgereiften Tier kommt es noch einmal zu

Mayer (1956)
White (1947)

einer Metamorphose, wenn das Tier hungert und ihm also Nahrungseiweiß fehlt. Dann müssen nämlich Körperorgane eingeschmolzen werden. Durch die Schilddrüse wird nun bestimmt, welche Organe sich zur Erhaltung des Lebens opfern müssen und in welchem Ausmaß. Intakte Tiere decken ihren Stickstoffbedarf zunächst aus Lymphgewebe, dann aus Leber und zuletzt erst aus dem übrigen Rest des Körpers. Ohne Steuerung durch die Schilddrüse dagegen wird nur mehr die Leber angegriffen, die natürlich bald nicht mehr ausreicht, das Tier verhungert, obwohl seine Muskeln noch genügend Eiweiß enthalten würden. Wenn im Verlauf einer Hungerperiode Muskeln einschmelzen, so gehen auch die Auswirkungen der Schilddrüsenhormone zurück, weil das größte adäquate Erfolgsorgan für die Wirkung der Schilddrüsenhormone verringert worden ist. Die Schilddrüse ist also auf eine „Spareinstellung" heruntergedrückt worden.

Diese Rangordnung der Organe, die sich bei der Hungermetamorphose einstellt, beruht darauf, daß jene biochemischen Rezeptoren, die auf Schilddrüsenhormone ansprechen, in den einzelnen Organen in verschiedener Menge oder Reaktionsbereitschaft *vorhanden sind. Dies muß man daraus entnehmen, daß die* Stoffwechselsteigerung des Gesamtorganismus nur der gewogene arithmetische Mittelwert ist, der sich aus den ganz verschieden starken Stoffwechselsteigerungen in den einzelnen Organen addiert. Organe wie Gehirn, Milz, Hoden tragen zur Gesamtstoffwechselsteigerung überhaupt nicht bei, nicht einmal ihrem geringen Massenanteil entsprechend, während andere Organe wie Leber und Niere überschießend beteiligt sind. $^4/_5$ der gesamten Stoffwechselsteigerung wird aber durch *den erhöhten Stoffwechsel in der Muskulatur aufgebracht*, die ja das größte Organ im Körper ist[1].

Durch einen ganz entsprechenden Mechanismus kommt auch die Reifungsmetamorphose zustande, nämlich dadurch, daß die Rezeptoren für Schilddrüsenhormone in den Organen verschieden häufig sind oder verschieden ansprechbar, verschieden je nach Lebensphase und Lebensalter. Ein Organ wächst um so stärker, je mehr sein Stoffwechsel durch Schilddrüsenhormone gesteigert werden kann, wie z. B. der Uterus im Beginn der Gravidität oder Arme und Beine beim wachsenden Jugendlichen. Somatotropes Hormon muß dabei mitwirken[2]. Erst die durch Thyroxin erhöhte Mitose-Rate führt zur Zellvermehrung[3].

Die Schilddrüse erweist sich demnach als ausschlaggebendes Organ bei der Umstellung der Organgrößen, d. h. bei der Gestaltwandlung im Laufe der körperlichen Reifung, der Fortpflanzung und bei Anpassung an ungünstige Umweltbedingungen. Erst die Schilddrüse ermöglicht diese besonderen biologischen Leistungen des Organismus.

Anpassung an einen weiten Bereich wechselnder Umweltbedingungen ist ein typisches Merkmal des Lebendigen. *Vergrößerung dieser Anpassungsfähigkeit* bedeutet also die Steigerung einer Grundeigenschaft des Organismus, und diese Steigerung *verdankt er seiner Schilddrüse. Darin liegt ihre grundlegende Bedeutung.*

---

[1] *Gordon* es (1944)
[2] *Evans* es (1939)
[3] *Leblond* es (1955)

Im Laufe des Lebens wird die Schilddrüse verschieden stark beansprucht, selbst bei konstant gehaltener Umwelt allein schon durch biologisch bedingte Anforderungen. Daraus erklärt es sich, daß die Lebenskurve der Schilddrüse bei höheren Tieren und beim Menschen überraschend ähnlich verläuft. Eine solche Lebenskurve erhält man, wenn man den jeweiligen Anteil der Schilddrüse am Körpergewicht in Beziehung zum Lebensalter setzt. Dieser Schilddrüsen-Index zeigt nun bei allen höheren Tieren typische Veränderungen während des Lebens. Bei Neugeborenen ist die Schilddrüse relativ schwer, bleibt in der Kindheit im Wachstum gegenüber dem Gesamtkörper zurück, wird in der Präpubertät wieder größer und hat ihr Maximum während der geschlechtlichen Reifezeit. Auch zu Beginn jeder Gravidität wird die Schilddrüse wieder größer, ja sogar bei jeder Menstruation findet man Schwankungen ihres Volumens als Ausdruck für verschiedene Beanspruchung. Beim alternden Menschen wird die Schilddrüse wieder kleiner und bei Greisen relativ am leichtesten in ihrer ganzen Lebensspanne[1].

Nur bei Gesunden, die nicht in einer Kropfgegend leben, ist das Schilddrüsengewicht ein gültiger Maßstab für ihre Leistungsfähigkeit. Bessere Kriterien liefert die Bestimmung des proteingebundenen Jods (PBJ), dessen zeitlicher Verlauf ebenfalls die verschiedene Beanspruchung, z. B. während der Menstruation und Schwangerschaft zeigt. Allerdings sind diese periodischen Veränderungen des PBJ nur gering und nur in gewissen Fällen nachweisbar, selbstverständlich unter strenger Einhaltung von Standardbedingungen. Mit Radiojod kann man die mit dem Lebensalter wechselnde Leistung nicht regelmäßig finden, da die zu erwartenden *Veränderungen in die große physiologische Streuungsbreite fallen.*

Bildung von Schilddrüsenhormon und Bedarf in der Körperperipherie sind aber auch bei alten Leuten meist ausgeglichen. Wegen der Altersinvolution aller Organe nimmt zwar deren Bedarf ab, aber auch die Schilddrüse wird im Alter kleiner, weil sie durch Thyreotropin nicht mehr genügend angeregt wird. Andererseits werden aber die peripheren Zellen gegen Thyroxin zunehmend unempfindlicher, so daß ihr Bedarf an Hormon sogar zur Erhöhung tendiert. Daher muß die im Alter verkleinerte Schilddrüse mit ihrem verringerten Jodbestand ihre Hormonbildung beschleunigen, wie das auch die Funktionsanalyse häufig zeigt. In solchen Fällen wird dann der periphere Bedarf voll gedeckt, und es kommt kaum jemals zur altersbedingten relativen Hypothyreose oder gar zum Myxödem. Kann sich aber die Schilddrüse dem peripheren Hormonbedürfnis nicht genügend anpassen, so kommt es doch zu hypothyreotischen Erscheinungen (zu niedriger Grundumsatz, geringe Kältetoleranz, verlangsamte und verminderte neurale und psychische Reaktionen). Allerdings spielen dabei auch andere Faktoren herein, so daß diese Alterseigentümlichkeiten nicht immer durch Schilddrüsengaben behoben werden können.

Außer Geschlecht und Lebensalter haben auch Ernährung und geografische Gegebenheiten deutlichen Einfluß auf die Größe der Schilddrüse. In Kropfgebieten ist sie schon bei Neugeborenen größer als in kropffreien Gegenden, und diese Übergröße bleibt in Kropfgebieten während des ganzen Lebens bestehen, da die Schilddrüse offensichtlich lebenslang gegen milde strumigene Noxen

---

[1] *Wespi-Eggenberger* (1942)
Kimble es (1954)

einer Metamorphose, wenn das Tier hungert und ihm also Nahrungseiweiß fehlt. Dann müssen nämlich Körperorgane eingeschmolzen werden. Durch die Schilddrüse wird nun bestimmt, welche Organe sich zur Erhaltung des Lebens opfern müssen und in welchem Ausmaß. Intakte Tiere decken ihren Stickstoffbedarf zunächst aus Lymphgewebe, dann aus Leber und zuletzt erst aus dem übrigen Rest des Körpers. Ohne Steuerung durch die Schilddrüse dagegen wird nur mehr die Leber angegriffen, die natürlich bald nicht mehr ausreicht; das Tier verhungert, obwohl seine Muskeln noch genügend Eiweiß enthalten würden. Wenn im Verlauf einer Hungerperiode Muskeln einschmelzen, so gehen auch die Auswirkungen der Schilddrüsenhormone zurück, weil das größte adäquate Erfolgsorgan für die Wirkung der Schilddrüsenhormone verringert worden ist. Die Schilddrüse ist also auf eine Spareinstellung heruntergedrückt worden.

Diese Rangordnung der Organe, die sich bei der Hungermetamorphose einstellt, beruht darauf, daß jene biochemischen Rezeptoren, die auf Schilddrüsenhormone ansprechen, in den einzelnen Organen in verschiedener Menge oder Reaktionsbereitschaft vorhanden sind. Dies muß man daraus entnehmen, daß die Stoffwechselsteigerung des Gesamtorganismus nur der gewogene arithmetische Mittelwert ist, der sich aus den ganz verschieden starken Stoffwechselsteigerungen in *den einzelnen Organen addiert. Organe wie Gehirn, Milz, Hoden tragen* zur Gesamtstoffwechselsteigerung überhaupt nicht bei, nicht einmal ihrem geringen Massenanteil entsprechend, während andere Organe wie Leber und Niere überschießend beteiligt sind. $^4/_5$ der gesamten Stoffwechselsteigerung wird aber durch den erhöhten Stoffwechsel in der Muskulatur aufgebracht, die ja das größte Organ im Körper ist[1].

Durch einen ganz entsprechenden Mechanismus kommt auch die Reifungsmetamorphose zustande, nämlich dadurch, daß die Rezeptoren für Schilddrüsenhormone in den Organen verschieden häufig sind oder verschieden ansprechbar, verschieden je nach Lebensphase und Lebensalter. Ein Organ wächst um so stärker, je mehr sein Stoffwechsel durch Schilddrüsenhormone gesteigert werden kann, wie z. B. der Uterus im Beginn der Gravidität oder Arme und Beine beim wachsenden Jugendlichen. Somatotropes Hormon muß dabei mitwirken[2]. Erst die durch Thyroxin erhöhte Mitose-Rate führt zur Zellvermehrung[3].

Die Schilddrüse erweist sich demnach als ausschlaggebendes Organ bei der *Umstellung der Organgrößen*, d. h. bei der Gestaltwandlung im Laufe der körperlichen Reifung, der Fortpflanzung und bei Anpassung an ungünstige Umweltbedingungen. Erst die Schilddrüse ermöglicht diese besonderen biologischen Leistungen des Organismus.

Anpassung an einen weiten Bereich wechselnder Umweltbedingungen ist ein typisches Merkmal des Lebendigen. *Vergrößerung dieser Anpassungsfähigkeit* bedeutet also die Steigerung einer Grundeigenschaft des Organismus, und diese Steigerung *verdankt er seiner Schilddrüse. Darin liegt ihre grundlegende Bedeutung.*

[1] *Gordon* c. s. (1944)
[2] *Frans* c. s. (1939)
[3] *Leblond* c. s. (1955)

Gerade im Fall der Schilddruse darf man aber aus der Menge des durchfließenden Blutes allein nicht auf die endokrine Aktivitat des Organs schließen denn mit der Durchblutung der Schilddruse hat es noch eine besondere Bewandtnis

Durch Kontraktion von glatten Muskeln die kissenformig in der Intima der arteriellen Verzweigungsstellen liegen kann die Durchblutung des ganzen Gefäßbezirkes gedrosselt oder gesteigert werden Durch zahlreiche arteriovenöse Anastomosen kann sich vom Strom gebiet der Schilddrüsengefäße ein Kurzschluß der Blutbahn ausbilden gerade an der Basis des Kopfes und durch eine reichliche Versorgung all dieser Gebilde mit Nerven ist dieser Kurzschluß rasch und fein abgestuft regulierbar Nach *Rein*[1] kommt dieser Stromungsregu lation an der Schilddruse eine wesentliche Bedeutung zu fur die Steuerung der Durchblutung des ganzen Kopfes (vgl S 10)

Besser als durch die Bruttodurchblutung wird die Aktivitat der Schilddruse durch das Durchblutungsvolumen des Klarwertes charakterisiert Aus jedem ml des durchfließenden Blutes entnehmen die Thyreozyten infolge ihrer Gier danach einen kleinen Teil des Jodids Weiß man die Jodidkonzentrationen des ein und ausfließenden Blütes so kann man dann den Klarwert (Clearance) ausrechnen der jenes fiktive Blutvolumen darstellt das von seinem Jodidgehalt ganzlich befreit worden ware Nach solchen Ermittlungen ergabe sich dann daß die gesunde Schilddruse aus 16 bis 22 ml Blut in der Minute den gesamten Jodid gehalt entnehmen konnte

Bei solchen Messungen bleibt der Stofftransport durch das Lymphsystem unberucksichtigt Wenn dies bei wenig aktiven Schilddrusen noch erlaubt sein mag da aus ihnen weit mehr Blut als Lymphe abfließt so ist die Vernachlässigung des Lymphtransportes bei sehr aktiven oder kranken Schilddrusen sicherlich fehlerhaft denn man weiß schon seit langem daß auch die Schilddrusenlymphe thyreomimetische Stoffe transportiert

Kurzlich wurde gezeigt[2] daß proteingebundenes Jod aus der Schilddruse auf dem Lymph weg bis in den Ductus thoracicus gelangt Nach Anregung mit Thyreotropin steigt das PBJ in der Lymphe sogar auf das 8 bis 20fache gegenuber Blutserum allerdings nur bei der Halfte der Versuchstiere Über die Wirksamkeit dieser Stoffe ist bisher noch nichts bekannt Untersuchungen uber die Rolle der Schilddrusenlymphe und ihrer Hormonstoffe bei der Hyperthyreose sind bisher vernachlässigt worden Daher ist auch noch unbekannt ob und in welchem Ausmaß Arzneimittel etwa über Beeinflussung der Thyreotropinsekretion den Wirkstoffgehalt der Lymphe verändern

Die vagalen und sympathischen Nerven der Schilddruse bilden einen dichten Plexus markloser Fasern fur die Gefaßmuskeln und fur das Terminalretikulum das jede Zelle feinst umspinnt ohne einen deutlichen Nervenendapparat auszubil den Ob es besondere sekretorische Fasern fur die Schilddruse gibt ist noch unge klart Die uneinheitlichen Heilerfolge bei Blockierung der autonomen Schild drusennerven etwa durch Novocain bei der Hyperthyreose[3] stutzen die Annahme sekretorischer Nerven recht wenig Die blockierende Einwirkung der antithy reoidalen Stoffe auf die Biosynthese der Schilddrusenhormone kommt dagegen sicherlich ohne Vermittlung der Nerven zustande

Rein (1932)
Eickhoff es (19,6)
Braeucker (1953)

anzukampfen hat Mangel an lebenswichtigen Nahrungsstoffen verscharft noch die Belastung der Schilddruse

Bei der Wichtigkeit der Schilddruse fur alle Lebensvorgange ist es erstaunlich daß sie bis zur Renaissancezeit unerkannt geblieben war obwohl der Kropf schon vor 4000 Jahren in Indien endemisch war[1] Die erste Beschreibung der Schilddruse verdanken wir *Vesal* Über ihre Funktion herrschte Unklarheit bis gegen Ende des 19 Jahrhunderts man sah in ihr ein Organ das die Kopfdurchblutung regeln sollte (*Cyon*) eine Auffassung die durch moderne Untersuchungen von *H Rein*[2] eine überraschende Bestätigung gefunden hat

Die Antike bezeichnet den Kropf mit guttur ein Wort das *Vitruvius Plinius* und *Juvenal* verwenden Es wird zum Stammwort fur goitre (frz) goiter (engl) gozzo (ital) und fur guttural Das deutsche Kropf und das englische crop bezeichnen Knoten die Sprache von Handwerk und Technik hat es ubernommen z B als gekropfte Welle Das Wort Struma kommt vom lateinischen struere structus aufschichten aufrichten

III Morphologie der Schilddruse und ihre Beziehung zur Funktion

Da alle Lebensvorgange sich an heterogenen feinst strukturierten und organisch zusammengefugten Gebilden abspielen gehort zu jeder Ordnung (=Gestalt) des Lebendigen auch eine bestimmte Ordnung der biologischen Funktion und umgekehrt Aber schon beim gesunden Organismus ist es manchmal schwierig der jeweiligen Struktur eine biologische Funktion zuzuordnen in pathologischen Fallen sind diese Schwierigkeiten noch großer Im Fall der Schilddruse kann man den Zusammenhang zwischen morphologischen Gegebenheiten und Funktionsstorungen haufig wenigstens in groben Zugen erkennen In diesem Abschnitt sei aber auch auf die vielfachen Schwierigkeiten hingewiesen die dieses Problem in der praktischen Diagnostik bietet

In erster Annaherung konnte man die Aktivitat eines Organs aus seiner Durchblutung abschatzen Die Schilddruse gehort zu den bestdurchbluteten Organen des Korpers denn pro Minute fließen 4 ml Blut durch jedes Gramm Schilddrusengewebe[3] das ist mehr als bei der Niere Durch die hyperthyreotische Schilddruse aber fließt die doppelte Blutmenge und noch mehr Den Zufluß bilden 4 große Arterienstamme die sich vielfach verasteln und ein dichtes Netz von Anastomosen mit den anderen Halsarterien bilden Daher konnen alle 4 Schilddrusenarterien unterbunden werden ohne daß die Blutversorgung der Druse leidet Jeder Follikel erhalt seine eigene Arterie Die Kontaktflache zum Stoffaustausch zwischen Kapillarnetz und Parenchymzelle ist außerordentlich groß Dadurch wird verstandlich daß die Schilddruse schon bei minimalen Konzentrationsgefallen Stoffe aufnehmen oder abgeben kann Fur die arzneiliche Beeinflussung der Schilddruse ist ihre starke Durchblutung ein großer Vorzug

---

[1] *Baker et al* (1949)
[2] *Rein* (1932)
[3] *Pochin* (1950)

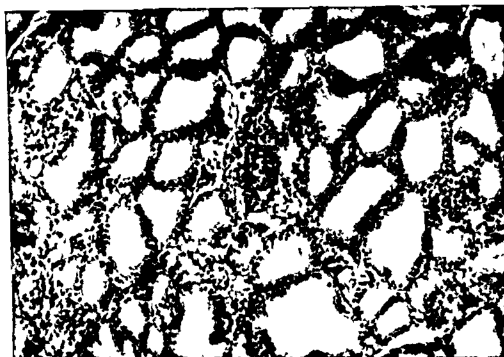


Abb 2b Schilddrüse von Meerschweinchen

Am 3 Tag nach Gabe von thyreotropem Hormon Man sieht wie sich die Follikelzellen vergrößert und vermehrt haben die Bläschen sind kleiner geworden die Follikelwand hat sich an manchen Stellen gefaltet — Etwa 200fach vergrößert

weder morphologische noch histochemische Kriterien an denen man ruhende von arbeitenden Zellen untrüglich würde unterscheiden können

Abb 3a und b siehe nächste Seite ⟶

Schilddrüse der Ratte elektronenoptisch 19000 1

Man sieht mehrere Thyreozyten und ihre Begrenzung gegen das Kolloid links und die Blutkapillare rechts Auf dem nebenstehenden Blatt sind Einzelheiten der erkennbaren Strukturen erläutert — Die Schilddrüse der Ratte zeigt immer einen mittleren Grad von Aktivität

Man sieht links oben das endoplasmatische Retikulum (Ergastoplasma) mit seinen Membransystemen Die lamellären Strukturen sind an den Säumen mit feinen Granula besetzt (Palade) die 100 bis 150 Å Durchmesser haben und Ribonukleinsäure enthalten Die Feinstruktur der Zellen zeigt daß mit der Aktivität des Thyreozyten sich das System der Membranen breit entfaltet so daß sich die inneren Kontaktflächen zwischen den sich nicht mischenden Zellbestandteilen sehr vergrößern An diesen Grenzflächen spielen sich wahrscheinlich die synthetisierenden Leistungen der Thyreozyten ab Weitere Einzelheiten bei *Braunsteiner* es (1955) und *Brachet* (1957)

Für die Beratung bei der Deutung der elektronenoptischen Bilder bin ich Herrn Prof *Wilke* Max Planck Institut für Hirnforschung Gießen sehr zu Dank verpflichtet

Die elektronenoptische Aufnahme wurde von Herrn *Gassen* Physikalisches Laboratorium der Farbenfabriken Bayer Wuppertal (Leiter Herr Dr *Duhm*) aufgenommen Ich möchte an dieser Stelle der Direktion der Farbenfabriken sowie Herrn Dr *Duhm* und Herrn *Gassen* meinen verbindlichsten Dank für die freundliche Überlassung der Bilder sagen

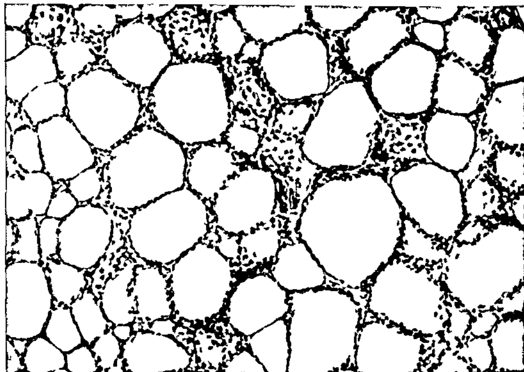


Abb 2a

Schilddrüse von Meerschweinchen

Normal mit flachem Follikelepithel und großen kolloidgefüllten Follikeln Die hellen Tropfchen am Rand des Follikels sind Artefakte und beruhen auf Schrumpfung des Kolloids

Im mikroskopischen Bild der gesunden Schilddrüse (Abb 2–4) erkennt man als typisches Bauelement die mit einschichtigem Epithel ausgekleideten meist kugeligen Follikel (beim Menschen etwa 0 1—0 3 mm Durchmesser) die mit Kolloid gefüllt sind Alle Follikel stehen untereinander in Verbindung Bei starker Vergrößerung zeigen sich bürstenförmige Wimpern an der Kolloidseite der Thyreozyten (Abb 3) (ganz ähnlich wie an andern Drüsenzellen) die bei gesteigerter Tätigkeit vermehrt werden und bei verminderter fast verschwinden[1] Aus biochemischen und auch aus morphologischen Befunden erschließt man daß der Weg der *Schilddrüsenhormone von der Follikelzelle aus immer über das Kolloid führt* Von dort erst gelangen sie dann nach nochmaliger Passage der Zellen in die ihrer Basis anliegende Blutkapillare Jeder Thyreozyt bildet mit dem seinem Apex anliegenden Sektor aus Kolloid und der der Zellbasis anliegenden Blutkapillare eine funktionelle Einheit die man als Thyreon bezeichnen könnte in Anlehnung an die funktionelle Einheit der Niere die als Nephron bezeichnet wird (Abb 10)

Um aus dem histologischen Bild auf die Funktion rückzuschließen muß man immer mehr Formgrößen zusammenfassend in Betracht ziehen denn es gibt

[1] *Braunsteiner* es (19[illegible])

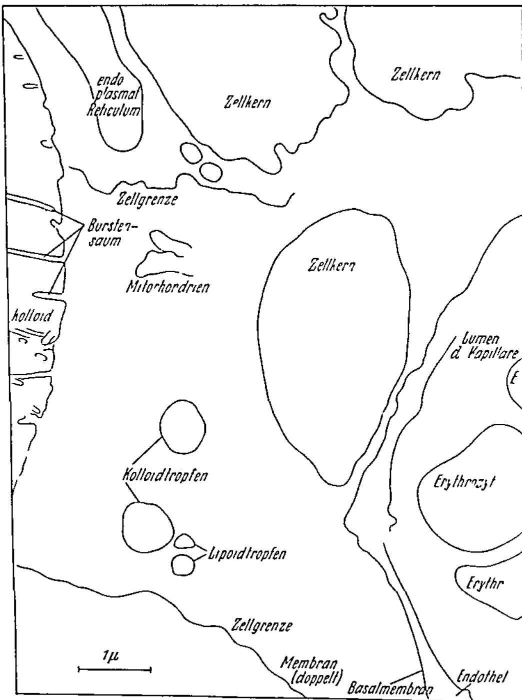

endo plasmat Reticulum
Zellkern
Zellkern
Zellgrenze
Bürstensaum
Mitochondrien
Kolloid
Zellkern
Lumen d. Kapillare
E
Kolloidtropfen
Erythrozyt
Lipoidtropfen
Erythr
Zellgrenze
1μ
Membran (doppelt)
Basalmembran
Endothel

Abb 3b

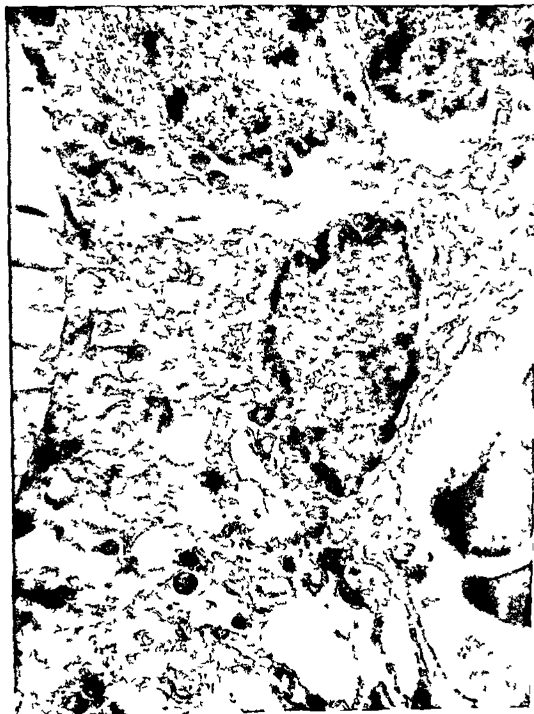


Abb 3a

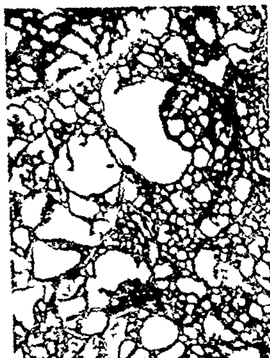


Abb. 5a



Abb. 5b

Menschliche Schilddruse bei Hyperthyreose mit Jod behandelt nach *Plummer*. Operationspraparat — a) 40fach vergroßert, b) 100fach vergroßert. — Das Follikelepithel ist hoher, die Zahl der Zellen weit großer als in der Norm, die Follikel mit Kolloid gefullt als Ergebnis der Jodbehandlung

großen hellen Zellen, die besonders reich an Protoplasma sind. Ob sie aber eine besondere — z. B. kolloid resorbierende — Funktion haben, muß bezweifelt werden. Unter Behandlung mit Jod oder Methylthiouracil werden sie auffallig vermehrt[1]. Die Vakuolenbildungen am Rande des Kolloids sind Kunstprodukte und deuten auf verschiedenen Wassergehalt, vielleicht auch verschieden altes Kolloid hin.

Spezialfarbungen und histochemische Reaktionen geben haufig ein gutes Maß fur die Aktivität. Injiziert man markiertes Jodid, so sieht man im Radioautogramm der Schilddruse das Jod schon wenige Minuten spater in den Zellen, die sich als dunkle Ringe um das helle Kolloid gruppieren. 4 Stunden spater ist das Jod im Kolloid, und jetzt erweisen sich die Zellen als helle Ringe um das dunkle Kolloid. Jetzt lassen sich die dunklen Kolloidtropfchen an der Basis der Zellen wieder nachweisen als Zeichen fur die Resorption des Kolloids. Im Kolloid reichert sich markiertes Jod in den nachsten Stunden und Tagen beträchtlich an, auch dann noch, wenn die Hypophyse vorher entfernt worden ist. In Kropfschilddrusen reichert sich das Spurjod nur noch in den aktiven Zellen der Schilddruse an, weniger in den Knoten. Nur bei gesunder Schilddruse ist seine Anreicherung einigermaßen gleichmaßig uber das ganze Organ verteilt. In einigen zentral gelegenen Follikeln sieht man im Radioautogramm die Schwarzung durch eintretendes Jod etwas fruher und dichter als in Follikeln, die am Rand gelegen sind. Dies konnte man im Sinne einer Arbeitsteilung deuten, etwa so, daß nicht alle Follikel der gesunden Schilddruse immer gleich aktiv sind.

[1] *Neumann* (1955).
Grab (1933).

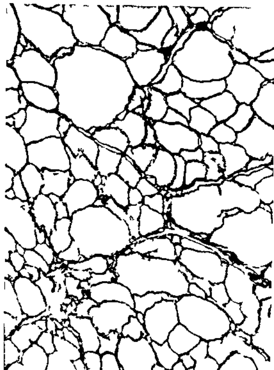

Abb 4a


Abb 4b

Schilddrüse vom Menschen normal — a) 40fach vergrößert b) 100fach vergrößert Euthyreoter Zustand Follikelepithel sehr niedrig reichlich Kolloid

Bei der Schilddrüse werden mit zunehmender Aktivität die Einzelfollikel kleiner ihre Zahl entsprechend vermehrt Die Zellkerne (Abb 2b) werden größer die Mitoserate höher das Kolloid wird weniger und gibt geringere Absorption für Röntgenstrahlen und UV Licht (Jodgehalt[1])

Messung der Zellhöhe[1] ist als alleiniges Arbeitsmaß nicht verläßlich Messung des Volumens der Zellkerne ist vorzuziehen setzt aber subtile Technik voraus Die Zunahme der Kernvolumina mit steigender Dosis thyreotropen Hormons folgt einer S förmig geschwungenen Kurve[1]

Der aktuelle Aktivitätsgrad liegt zwischen der Bläschendrüse mit viel Kolloid in großen Follikeln und der netzförmigen Drüse mit ihren soliden Zellsträngen[1] (Abb 2a und 2b)

Durch Kältereiz kann schon innerhalb 15 Minuten das Bild einer mäßig aktivierten Schilddrüse zustande kommen der umgekehrte Umbau zur Beruhigung der Schilddrüse erfordert dagegen mehrere Stunden[1]

Bei Betrachtung der Schilddrüse in situ kann man periodische Vorgänge ablaufen sehen Zuerst füllt sich der Follikel mit Kolloid später wird er dann wieder entleert und das Spiel wiederholt sich Die Länge solcher Zyklen liegt zwischen 1 und 21 Tagen[1]

Häufig findet man solide epitheliale Zellhaufen die scheinbar nicht an Kolloid angrenzen sogenannte neurohormonale Zellen[2] In Serienschnitten[1] zeigte sich aber daß auch diese Zellen immer Follikelwand sind und also keine besondere Formation bilden Seltener sind die

[1] *Neumann* (195?)
[2] *Sunder Plassmann* (1941)

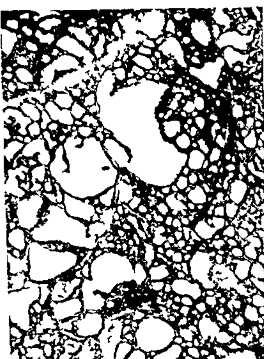


Abb 5a



Abb 5b

Menschliche Schilddrüse bei Hyperthyreose mit Jod behandelt nach *Plummer* Operationspräparat — a) 40fach vergrößert b) 100fach vergrößert — Das Follikelepithel ist höher die Zahl der Zellen weit größer als in der Norm die Follikel mit Kolloid gefüllt als Ergebnis der Jodbehandlung

großen hellen Zellen die besonders reich an Protoplasma sind Ob sie aber eine besondere — z B kolloid resorbierende — Funktion haben muß bezweifelt werden Unter Behandlung mit Jod oder Methylthiouracil werden sie auffällig vermehrt[1] Die Vakuolenbildungen am Rande des Kolloids sind Kunstprodukte und deuten auf verschiedenen Wassergehalt[2] vielleicht auch verschieden altes Kolloid hin

Spezialfärbungen und histochemische Reaktionen geben häufig ein gutes Maß für die Aktivität Injiziert man markiertes Jodid so sieht man im Radioautogramm der Schilddrüse das Jod schon wenige Minuten später in den Zellen die sich als dunkle Ringe um das helle Kolloid gruppieren 24 Stunden später ist das Jod im Kolloid und jetzt erweisen sich die Zellen als helle Ringe um das dunkle Kolloid Jetzt lassen sich die dunklen Kolloidtropfchen an der Basis der Zellen wieder nachweisen als Zeichen für die Resorption des Kolloids Im Kolloid reichert sich markiertes Jod in den nächsten Stunden und Tagen beträchtlich an auch dann noch wenn die Hypophyse vorher entfernt worden ist In Kropfschilddrüsen reichert sich das Spurjod nur noch in den aktiven Zellen der Schilddrüse an weniger in den Knoten Nur bei gesunder Schilddrüse ist seine Anreicherung einigermaßen gleichmäßig über das ganze Organ verteilt In einigen zentral gelegenen Follikeln sieht man im Radioautogramm die Schwärzung durch eintretendes Jod etwas früher und dichter als in Follikeln die am Rand gelegen sind Dies konnte man im Sinne einer Arbeitsteilung deuten etwa so daß nicht alle Follikel der gesunden Schilddrüse immer gleich aktiv sind

[1] *Neumann* (1955)
[2] *Grab* (1933)

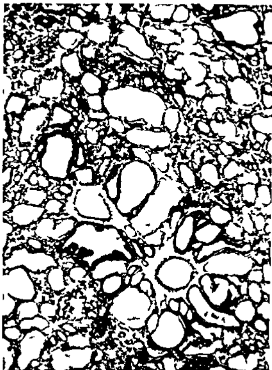


Abb. 6a



Abb. 6b

Menschliche Schilddrüse bei Hyperthyreose behandelt mit Thiouracil. Operation wegen Strumarezidiv. — a) 40fach vergrößert, b) 100fach vergrößert. — Man sieht, wie die Epithelzellen stark vergrößert und vermehrt sind. Follikelwand ist gefaltet. Die histologischen Präparate für die Abb. 4, 5 und 6 wurden uns von dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. *Meessen*) überlassen, wofür wir auch hier bestens danken möchten.

In sehr aktiven Schilddrüsen ist die Reaktion auf alkalische Phosphatase stark positiv. Peroxydasegranula in den Zellen sowie ein durch Thyreotropin aktivierbares mukolytisches Ferment sind vermehrt. Kolloid enthält Kohlenhydrat und färbt sich daher nach Einwirkung von Perjodsäure und Schiffschem Aldehydreagens rot. Bei subnormaler Aktivität der Schilddrüse wird das Kolloid leuchtend rot und es färbt sich um so weniger, je aktiver sie wird.

Auffällig ist eine gelbbraune Autofluoreszenz[1] stark lichtbrechender Körnchen in den Zellen, wahrscheinlich ein Pigment, das keine Beziehungen zur Zellaktivität zu haben scheint, denn in der Schilddrüse Jugendlicher und Basedowiker fehlt die Fluoreszenz. Das Kolloid ist reich an Mineralstoffen, am reichsten in den peripheren großen Follikeln. Bemerkenswert ist ein auffällig hoher Gehalt der Schilddrüse an Inosit[2] und Zitronensäure (0,03)[3], biochemische Hinweise auf einen sehr intensiven Stoffumsatz.

Im Laufe des Lebens ist die Schilddrüse vielen Einflüssen auf ihre Aktivität unterworfen. Daher prägen Konstitution und Umwelt ihr Zellbild oft mehrfach um. Bei Erkrankungen hat die vorangegangene Therapie mit Jod (Abb. 5a und b) oder antithyreoidalen Substanzen (Abb. 6a und b) zusätzlich histologische Ver-

[1] *Hamperl* (1934).
[2] *Meyer* (1946).
[3] *Hettche* (zusammenfassende Darstellung 1954).

änderungen ausgelöst. Da viele dieser morphologischen Veränderungen irreversibel sind, wirken sie sehr nachhaltig auf das histologische Bild ein. Bei Erkrankungen ist es daher oft unmöglich, die Aktivität der Schilddrüse aus dem histologischen Bild allein sicher zu erkennen. Nicht selten zeigen einzelne Bereiche der Schilddrüse ganz verschiedenen histologischen Bau und weisen dementsprechend auch auf recht unterschiedliche Aktivität hin, so daß man aus der Untersuchung eines Abschnittes nicht auf die Aktivität der ganzen Drüse schließen kann. Ist z. B. nur ein kleiner Bereich der Schilddrüse in Gestalt eines „heißen Adenoms" erkrankt, so können dadurch bereits alle Erscheinungen der Hyperthyreose sich entwickeln, obwohl der größte andere Teil der Schilddrüse nicht nennenswert von der Norm abweicht.

Einflüsse auf die histologische Struktur wirken sich namentlich mit zunehmendem Alter nur mehr in gewissen Partien der Schilddrüse und durchaus nicht immer im ganzen Organ gleichmäßig aus.

Wie die meisten Organe mit innerer Sekretion ist auch die Schilddrüse mit beträchtlichem Überschuß an Gewebe angelegt; für die normalen Bedürfnisse würde 1/5 der gesunden Schilddrüse ausreichen.

Außerdem hat die Schilddrüse ein beträchtliches Regenerationsvermögen: selbst wenn bei einer subtotalen Resektion 95% ihres Gewebes entfernt worden sind, läßt sich schon ein Jahr nachher mit dem Radiojodtest zeigen, daß sich das Schilddrüsengewebe am Stumpf wieder vermehrt hat.

IV. Biologisches Schicksal des Jods. Seine verschiedenen chemischen Bindungsformen im Organismus

1. Methodisches zum Jodstoffwechsel

Jod in der Schilddrüse wurde von *Baumann* 1895 entdeckt. Aber erst 30 Jahre später konnte man den Schicksalsweg des Jods verfolgen, nachdem *v. Fellenberg* den Nachweis kleinster Jodmengen im biologischen Material ermöglicht hatte[1].

Genaueren Einblick in den Jodstoffwechsel verdanken wir aber nur der Kombination der modernen und ausgeklügelten Versuchstechniken.

Die heutige Mikrojodbestimmung erlaubt es, den Jodgehalt z. B. schon in 1 ml Blut auf ± 5 genau zu bestimmen[2, 3].

Mit dem radioaktiven Jodisotop J konnte man jodhaltige Verbindungen lokalisieren und ihren Weg im Körper verfolgen. Die modernen Meßverfahren sind spezifisch, genau und hochempfindlich.

Die Papierchromatographie ermöglicht Nachweis und Identifizierung chemischer Verbindungen, auch wenn sie nur in unwägbar kleinen Mengen vorliegen[7].

---

1 *v. Fellenberg* (1926).
2 *Leipert* (1945, 1933).
3 *Barker* (1948).
4 *Hertz* es (1938).
5 *Hamilton* (1938).
6 *Leblond* es (1940).
7 *Cramer* (1948).

Die pharmakologische Bestimmung der spezifischen Wirksamkeit an hochempfindlichen Testobjekten ist ausgebaut und wesentlich verbessert worden Weitere mikroanalytische Techniken und mikroskopische Verfahren werden dabei in zunehmendem Maß verwendet

Bei allen Urteilen uber Ergebnisse muß immer die Methodik berucksichtigt werden denn nur die Methoden sind es die die Resultate ergeben

2 Physiologie des Jodstoffwechsels Biogenese der Schilddrusenhormone

Der Jodstoffwechsel spielt sich auf verschiedenen Buhnen ab und Trager der Hauptrollen sind Jodid Thyroxin und Trijodthyronin Nebenrollen spielen die verschiedenen *Zwischenprodukte die beim Auf und Abbau der Schilddrusen*hormone entstehen kurz als Thyroxin Metaboliten bezeichnet Die Schauplatze des Jodstoffwechsels sind

I das Blut das zur Schilddruse fließt

II die Schilddruse selbst

III das Blut das aus der Schilddruse kommt

IV die peripheren Korperzellen an denen das Schilddrusenhormon angreift

V Mitochondrien die spezifische Rezeptoren fur die Wirkform der Schilddrusenhormone enthalten

VI Inaktivierung des Schilddrusenhormons in der Korperzelle

VII das Blut *das aus der peripheren Korperzelle kommt*

VIII besondere Organe in denen Schilddrusenhormone ab und umgebaut werden (enterohepatischer Kreislauf)

IX das Blut das die Abbauprodukte der Schilddrusenhormone zu den Ausscheidungsorganen tragt bzw zur Schilddruse zuruck

X Jod in den Ausscheidungen Kot Harn Schweiß Milch

Der hier schematisch skizzierte Schicksalsweg fuhrt viermal uber das Blut Hier begegnen sich also die verschiedenen Substanzen die je nach der chemischen Bindungsform des Jods immer andere biologische Bedeutung haben Die Schilddruse ist das Zentralorgan fur das Jod uberspitzt konnte man also von einer endokrinen Funktion des Jods sprechen[1] Spezifische Wirksamkeit kommt mehreren chemischen Bindungsformen des Jods zu

Der gesamte Jodstoffwechsel ist verwickelt und noch nicht in allen Einzelheiten geklart Wir beschranken uns hier auf die Darstellung jener Phasen die fur das Verstandnis der medikamentosen Therapie von Schilddrusenerkrankungen wichtig sind

[1] *Salter* (zusammenfassende Darstellung 1940)

Am anschaulichsten ist es, den Weg des Jods durch den Organismus zu verfolgen und der Reihe nach die oben aufgezählten Schauplätze zu betrachten.

I. Mensch und Tier nehmen das Jod als Jodid aus dem Trinkwasser, als Jodproteine und jodierte Lipoide mit tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln auf; täglich etwa 30 bis 70 γ. Freies Jod dringt praktisch nur bei arzneilicher Anwendung durch Atemwege und Haut in den Körper ein. Bei der Verdauung werden alle aufgenommenen Jodverbindungen schließlich in Jodid übergeführt, werden rasch resorbiert und kommen als Jodid ins Blut. Von hier aus verteilen sie sich im ganzen Körper, aber ungleichmäßig. Etwa $^1/_3$ des Jodids wird von der Schilddrüse aufgenommen, die Hälfte durch die Nieren in den Harn ausgeschieden, und der Rest in Speichel, Milch und Magendrüsen angereichert. Gegenüber der Konzentration im Serum reichert die Schilddrüse auf das etwa 100 (25 bis 500) fache an, die anderen Drüsen etwa auf das 30fache. Außer im Harn werden Jodide in Spuren auch mit Schweiß und Milch ausgeschieden. Der Klarwert (siehe S. 11) von Schilddrüse beträgt etwa 20 ml Plasma/Minute, der von Niere etwa 30. Der Nierenwert ist unabhängig von der Jodidkonzentration im Plasma und von der Harnmenge.

II. Biosynthese der Schilddrüsenhormone.

Die Schilddrüse sammelt Jodid und hält es fest. Dies nennt man Jodination (Becken* A). Ihr Mechanismus gleicht dem eines Ionenaustauschers. Die Prüfung der Jodidbindung mit Radiojod gibt ein Maß für die Schilddrüsenaktivität. Mit steigender Jodidkonzentration im Plasma wird die Jodidbindung in der Schilddrüse immer langsamer; oberhalb eines Schwellenwertes (35 γ/100 ml)[1] [2] Jodid hört sie ganz auf.

Das Jod wird in der Schilddrüse an ein spezifisches Ferment gebunden, die Jodinase, die alle Elemente der 7. Gruppe (Halogenide) anreichert, allerdings in verschiedenem Ausmaß. Im Gegensatz zum Jod wird aber keiner dieser anderen Stoffe Fluor, Chlor, Brom, Mangan, Astatin, Rhenium, Technecium weder lange festgehalten noch in organische Bindungen eingebaut. Jod hat also unter all diesen Elementen eine einzigartige Stellung.

Chemische Verwandte der Halogene, wie z. B. das Pseudohalogen Rhodanid und das Perchlorat, die nach ihrem physikochemischen Verhalten den Jodiden am nächsten stehen, werden aber von der Jodinase blindlings ebenfalls gebunden, angereichert und festgehalten. Da sich die Jodinase wie ein Ionenaustauscher verhält, können diese Fremdionen Rhodanid und Perchlorat, wenn sie in großem Überschuß andrängen, das bevorzugte Jodid sogar von seinem Platz verdrängen.

Ein solcher Verdrängungsmechanismus (der zur „kompetitiven Hemmung" führt) bewirkt immer nur eine reversible Hemmung. Sie wird sofort rückgängig, wenn der Überschuß der verdrängenden Ionen nachläßt.

Das an Jodinase gebundene Jodid ist bereits reaktionskinetisch aktiviert und wird nun durch ein weiteres Ferment, die Jodase, oxydiert und sofort in zyklische Aminosäuren eingebaut, überwiegend in Tyrosin (Becken* B) (Jodisation). So

[1] *Wolff* c. s. (1948).
[2] *Rawson* (1948).
* Vgl. Abb. 9.

entstehen Monojod- und Dijodtyrosin, daneben regelmäßig Spuren von Monojodhistidin, dessen Bedeutung bisher völlig unbekannt ist. Alle diese Aminosäuren stecken im Verband der Peptidkette. Nun muß ein Teil der jodierten Tyrosine aus der Verknüpfung mit den anderen Aminosäuren durch ein spezifisches Schilddrüsenferment herausgelöst werden, so daß sich 2 Dijodtyrosinmoleküle unter Oxydation und Abspaltung von Dehydroalanin zum Thyroxin kondensieren können (Becken* C) (vgl. Abb. 7 und 9).

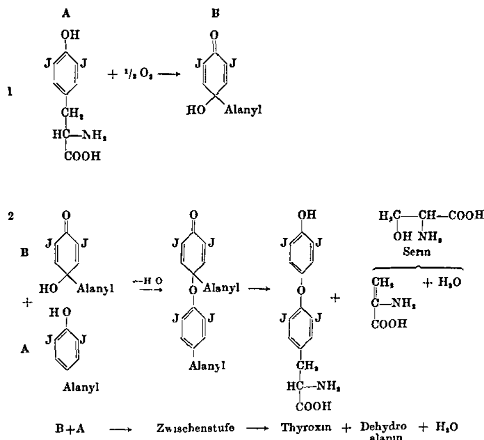


Abb. 7

Biosynthese des Thyroxin

1. Ein Molekül Dijodtyrosin lagert Sauerstoff an die Doppelbindungen lagern sich um und es entsteht ein „Chinol"-artiges erstes Oxydationsprodukt von Dijodtyrosin.

2. Dieses reaktionsfähige Zwischenprodukt B verknüpft sich mit einem zweiten Molekül Dijodtyrosin A. An der Vereinigungsstelle wird H_2O abgespalten und Sauerstoff bildet die Brücke. 2 Wasserstoffe des Alanylrestes besetzen die freien Wertigkeiten am Molekül B, so daß Dehydroalanin aus der Reaktion hervorgeht. Seine Entstehung ist nachgewiesen und die Formulierung dadurch bewiesen.

---

* Vgl. Abb. 9

Diese Reaktion gelingt auch in vitro mit H_2O_2 und sogar technisch kann Thyroxin so hergestellt werden[1] Da Tyrosin nur in Orthostellung zum Hydroxyl leicht 1 oder 2 Atome Jod aufnehmen kann findet man bei der Kondensation alle Möglichkeiten verwirklicht die gesamte Familie der Tetra Tri [2] [3] und Dijod

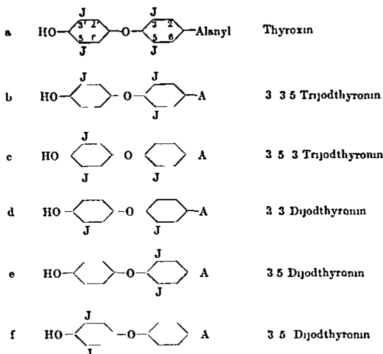


Abb 8

Jodhaltige Wirkstoffe in der Schilddrüse

Bei der in Abb 7 dargestellten Kondensation aus Mono bzw Dijodtyrosin können sich nur diese Produkte bilden Position der Jodatome in 2 und 6 Stellung in vivo bisher nicht nachgewiesen

thyronine[4] [5] wie Abb 8 zeigt findet sich in der Schilddrüse Die Hauptmenge ist Thyroxin und das 3 3 5 Trijodthyronin b[2] offenbar als Ergebnis statistischer Gesetzmäßigkeiten Die relative Wirksamkeit der Di und Trijodthyronine ist noch nicht vollständig untersucht Von den beiden Trijodthyroninen ist b das wichtigere und häufigere denn es ist 5mal wirksamer als Thyroxin während das Isomere c 20mal weniger wirksam[6] als Thyroxin ist Dijodthyronin d kann bis zu 20% des Hormonjods der Schilddrüse ausmachen es wird noch schneller wirksam als Trijodthyronin b unterliegt auch dem enterohepatischen Kreislauf wird aber auch rasch wieder abgebaut und als Jodid im Harn ausgeschieden

[1] *v Mutzenbecher* cs (1939)
[2] *Gross* cs (1951/52/53)
[3] *Roche* cs (1955)
[4] *Pitt Rivers* cs (1955)
[5] *Roche* cs (1955/56)
[6] *Roche J* cs (1956a)

Die Thyroxinbildung spielt sich wahrscheinlich im Zytoplasma des Thyreozyten ab denn hier finden sich die hochsten Konzentrationen an Thyroxin[1] (163 mg) und Dijodtyrosin (183 mg) jeweils in 100 g Trockensubstanz Die Konzentrationen von Thyroxin (47 bzw 34) und Dijodtyrosin (94 bzw 66) in der Fraktion der Zellkerne bzw Mitochondrien ist demgegenuber sehr gering sie kann durch Adsorption sogar noch falschlich zu hoch gefunden worden sein

Das fertige Thyroxin wird nun in das Thyreoglobulin eingebaut und im Kolloid des Follikels gespeichert (Becken* D) Thyreoglobulin hat ein Molekulargewicht von 700000 und einen isoelektrischen Punkt von pH 5 besteht aus einem wasserloslichen und unloslichen Anteil und wird in den Thyreozyten unabhangig von der Thyroxinsynthese gebildet [3] Durch eine spezifische Protease wird nun bei Bedarf Thyroxin selbst oder ein thyroxinhaltiges Peptid (noch unbekannter Zusammensetzung) wieder aus dem Thyreoglobulin herausgelost (Becken* E) tritt nochmals durch die Schilddrusenzelle hindurch und dann in das Blut uber Ob l Thyroxin als freie Aminosaure ins Blut ubertritt oder noch peptidartig gebunden ist muß offenbleiben[4] Durch Aufschluß des Thyreoglobulins mit einer Schilddrusenprotease bleibt namlich der großte Teil des Hormonjods in einer Peptid Fraktion [5]

Die stufenweise Biosynthese der Schilddrusenhormone kann man leicht an Abb 9 verfolgen Da bei der gesunden Schilddruse der Gesamtjodgehalt gleich bleibt muß ebensoviel Jodid in die Druse hineinfließen wie Thyroxinjod herauskommt Jod fließt also durch die Schilddruse hindurch im Sinne eines Fließgleichgewichtes (*v Bertalanffy*) Aber dieser Fluß ist nicht uberall gleich breit in den Strom sind kleinere und großere Seen (Becken) eingeschaltet in denen das Jod langsamer fließt und Schluchten die sehr rasch durchflossen werden mussen In diesen ungleich großen Becken sammelt sich wie in einem Zwischenlager jeweils etwas von dem Halbfertigfabrikat so daß man in der Schilddruse die Zwischenformen der Hormonsynthese findet die Jod in verschiedenen Formen gebunden tragen Alle diese Zwischenlager stellen in gewissem Sinne Jod Reserven dar[6]

Die Vorstellung einer Fließbandfertigung der Schilddrusenhormone kommt der Wirklichkeit recht nahe Beim Gesunden ist dabei das Fließband in ganzer Lange in jedem einzelnen Bauelement der Schilddruse ausgebildet Ein solches stellt den Sektor eines Follikels dar und besteht aus den funktionell zusammengehorigen Gliedern Thyreocyt → Kolloid → Thyreocyt → Blutkapillare (Thyreon) (vgl Abb 10) Die Betrachtung der Biosynthese als Fließbandfertigung laßt die fordernde und hemmende Wirkung von Arzneimitteln recht gut verstehen

Thyreotropin fordert die Jodidbindung an der Jodmase Bei der Fließbandproduktion wird das Band dadurch in ganzer Lange *verbreitert* Zum Schluß tritt daher auch vermehrt Thyroxin in den Kreislauf uber Kommt zuviel Jodid auf einmal in die Schilddruse so tritt eine Selbsthemmung der Hormonsynthese ein

---

[1] *Rerabek* (1952)
[2] *McQuillan* es (1954)
[3] *Grab* (1933)
[4] *Grab* (1933)
[5] *Salter* es (1955)
[6] Vgl Abb 9
[7] *Klein* (1953a)

spe ifisch Globulin

Thyrox bind Protein

Jodid

A

B

C

D

E

F

Blut

Jodid

Korper el'e

Leber

Angriffspunkte von

O Thyreotropin

✳ J d

▼ antithyreoid S bsta z n

B ut

Blut

Abb 9

Schematische Darstellung der einzelnen Schritte A—E bei der Biosynthese der Schilddrusen hormone — Die Reaktionsgefäße (im Text S 21 ff als Becken bezeichnet) A bis E liegen in der Schilddruse und durch ihre verschiedene Große soll ungefahr die Menge der Zwischen produkte angedeutet werden — Die Angriffspunkte von Thyreotropin Jod und antithyreoi dalen Stoffen sind eingetragen

a) Jodide im Serum
b) Jodinase die Jodide sammelt
c) Jodase die Jodide oxydiert und in Tyrosin einbaut
d) Kondensation der Dijodtyrosine zu Thyroxin
e) Bildung von Thyreoglobulin
f) Seine Stapelung im Kolloid des Follikels
g) Proteolyse des Thyreoglobulins
h) Thyroxin(peptid) g tragen von Inter α Fraktion im Blutserum

Bei der Hyperthyreose besteht Kurzschluß zwischen d und g da die Bildung von Globulin offenbar ungenügend ist Behandlung mit hohen Dosen Jod aktiviert die Globulinbildung und die Speicherung eines hormonarmen Sekrets im Kolloid bei f

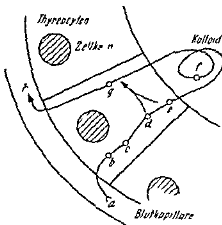


Abb 10

Funktionseinheit in Schilddruse (Thyreon) Schema des physiologischen Wegs von Jod bei der Biosynthese der Schilddrus nhormone

Dies beruht darauf daß uberschießend ankommendes Jodid nicht mehr vollstandig von der Jodinase in A (Abb 9) gebunden und dort aktiviert werden kann Auch die Jodase in B nimmt Jodid auf namlich das bereits aktivierte aus A Überschussiges Jodid gelangt nun unter Überspringen von A gleich zu B wird dort abgelagert und nimmt so dem von A ankommenden aktivierten Jodid den Platz weg Gewohnliches Jodid verdrangt also an der Jodase das bevorzugte (aktivierte) Jodid Da aber die Jodase nur aktiviertes Jodid verarbeiten kann kommt die ganze weitere Synthese ins Stocken weil das Jodid *nicht gegen* die Richtung des Fließbandes verarbeitet werden kann

Ein Beispiel aus dem Alltagsleben kann diesen Vorgang verdeutlichen Wenn z B bei einer Fließbandarbeit Holzkastchen lackiert werden sollen so gliedert man diesen Vorgang in eine Kette von 3 einzelnen Arbeitsgängen Zuerst wird die Außenseite gereinigt am 2 Arbeitstisch wird die gereinigte Flache lackiert und am 3 Platz der Lack eingebrannt Wird an allen 3 Platzen gleich rasch gearbeitet kommt es zu keiner Stockung Werden aber dem 2 Arbeitstisch plotzlich von der Seite her viele rohe Kastchen zugeschoben so mussen sie zwar angenommen werden weil auf dem Tisch noch Platz ist sie konnen aber nicht lackiert werden weil sie nicht vorher außen gereinigt waren Dadurch wird die Arbeit am 2 Tisch blockiert Der Ruckweg zum 1 Arbeitstisch ist versperrt weil das Fließband nur in der Gegenrichtung lauft

Auch dieser Vorgang der Verdrangung des aktivierten Jodids durch andrangenden Überschuß von nicht aktiviertem Jodid ist ein Fall von kompetitiver Hemmung der selbstverstandlich reversibel ist und sofort aufhort wenn die Konzentration der andrangenden Jodidionen zuruckgeht Auf diese Weise bildet sich ein Gleichgewicht aus (Homoostase) Drangt sich zuviel Jodid auf einmal in die Schilddruse so kommt es daher so lange zur Selbsthemmung der Hormonbildung bis sich die Gleichgewichtslage wieder eingestellt hat also anflutendes Jodid und Hormonbildung sich ungefähr die Waage halten

Jodid im Überschuß hemmt also die Thyroxinbildung Man spricht von einer Selbstregulation der Hormonsynthese die auch bei der thyreotrop entzügelten Hyperthyreose noch wirksam geblieben ist (Abb 9)

Rhodanid (Thiozyanat) im Überschuß hemmt ganz spezifisch die Jodidbindung an der Jodinase da das Rhodanid als Pseudohalogen das Jodid aus seinen Haftstellen an der Jodinase verdrangen kann Rhodanid wird ganz elektiv in der Schilddruse angereichert (Abb 9)

Perchlorat im Überschuß wirkt ganz entsprechend wie Rhodanid und verdrangt das Jodid aus seinen Haftstellen an der Jodinase

Thioharnstoffderivate (antithyreoidale Substanzen) (Abb 9) blockieren die fermentative Oxydation des Jodids und den Einbau des Jods in Tyrosin bei B Entscheidend ist dabei die Bildung von Komplexen zwischen dem Kupferatom der Jodinase und dem zweiwertigen Schwefelatom der antithyreoidalen Substanzen Jodinase enthalt Kupfer in der Gesamtschilddruse 0 15 mg Cu auf 100 g Frischgewicht[1] Im Gegensatz zu den oben erwahnten Hemmungsvorgangen handelt es sich hier nicht um eine Verdrangung sondern um eine echte Blockierung die daher irreversibel ist Erst wenn das S Atom des blockierenden Thioharnstoffderivats vollstandig zu Sulfat oxydiert ist (wozu einzig die Schilddruse befähigt ist) und wieder ausgeschieden ist kann sich die Jodase durch Neubildung regenerieren

[1] *Hettche* (zusammenfassende Darstellung 1954)

In der gesunden Schilddruse sind zwei Drittel des gesamten Jods an Tyrosin gebunden rund ein Drittel liegt als Hormonjod vor und verteilt sich hauptsachlich auf Thyroxin Tri und Dijodthyronine anorganisches Jod findet sich regelmaßig aber nur in kleinen Mengen[1] Bei Erkrankungen der Schilddruse konnen sich die Mengenanteile der jodhaltigen Stoffe in der Schilddruse gegenuber der Norm sehr verandern

III Beim Gesunden sezerniert die Schilddruse uberwiegend Thyroxin und wenig Trijodthyronin Ob die Schilddruse im Bedarfsfall die sezernierten Anteile von Thyroxin oder Trijodthyronin variieren kann ist noch unbekannt Wahrscheinlicher ist daß Leber bzw Peripherie das Mengenverhaltnis beider Wirkstoffe regeln konnen

Aus der Schilddruse gelangt nun Thyroxin in einer Menge von 0 25 mg Thyroxin/m Korperoberflache in den Blutkreislauf konstant fur alle Saugetiere unter Standardbedingungen Ob dieses aus den Thyreozyten ins Blut sezernierte l Thyroxin in freier oder noch gebundener Form vorliegt ist noch nicht entschieden Endogenes Thyroxin verhalt sich namlich physiko chemisch anders als das in physiologischen Konzentrationen zugesetzte Thyroxin Auch die Extrahierbarkeit des Thyroxins aus dem Plasma mit Butanol schließt eine Bindung an z B gewisse Aminosauren nicht aus Thyroxin kreist im Blut als proteingebundenes Jod (PBI = protein bound iodine) Es wird getragen von einem spezifischen Serum Globulin (isoelektrischer Punkt pH = 4) das sich bei der Elektrophorese zwischen die α_1 und α Globuline des Serums einordnet (= Inter α Globulin [3]) Dieser Thyroxintrager der als Schleppersubstanz wirkt hat nur begrenzte Tragfahigkeit diese ist bei Gesunden nur halb ausgenutzt bei der Hypothyreose noch weniger bei der Hyperthyreose dagegen vollstandig Wird sie uberschritten so wird Thyroxin auch von Serumalbumin getragen Da die Menge der zur Thyroxinbindung fahigen Serumeiweißkorper recht konstant ist kann man aus der Bindungskapazitat des Serumproteins die Menge eiweißgebundenen Jods ungefahr abschatzen[4]

Im Blut sind beim Gesunden 4 bis 8 γ proteingebundenes Jod/100 ml Plasma = PBI Der großte Teil davon namlich 3 bis 6 γ stellt das eigentliche Hormonjod dar von dem 96 im Thyroxin und 4 im Trijodthyronin stecken Da die letzten beiden Hormone in Butanol loslich sind kann man sie aus der Eiweißfallung extrahieren und bezeichnet sie daher als butanolextrahierbares Jod = BEI

Den Rest an proteingebundenem Jod 0 5 bis 2 γ stellen Umbauprodukte des Schilddrusenhormons dar Ein Teil dieser Metaboliten ist im Serum nicht mehr an Eiweiß gebunden

Der Gesamtjodgehalt des Serums ist naturlich hoher da gemaß dem Schema des Jodkreislaufs auch die zur Schilddruse fließenden Mengen Nahrungsjodid etwa 0 5 bis 2 γ Jod/100 ml Serum sowie die Abbauprodukte des verbrauchten Thyroxin etwa 0 5 γ Jod im Serum mitgefuhrt werden Die Erythrozyten enthalten kein bis hochstens 0 5 γ Jod/100 ml Blut

---

[1] *Kuhnau* (zusammenfassende Darstellung 1952)
[2] *Robbins* cs (1955a)
[3] *Robbins* cs (1955b)
[4] *Albright* cs (1955) *Horst* (1954a)
[5] *Klein* (1953a)

Vgl. Tabelle der Jodfraktionen im klin. Teil S. 137.

IV. Die mit dem Blut kreisenden Schilddrüsenhormone gelangen nun in jede Zelle des Körpers*. Der sofortige Übertritt in die Zelle gelingt nur dem nicht an Protein gebundenen Thyroxin. Deshalb muß das Thyroxin zunächst von seinem

Tabelle 1
Der Jodgehalt von Organen in γ/100 g frisches Organ

	Mensch[1]		Kaninchen[2]
	Erwachsener	Neugeborener	
Schilddrüse	8000—20000	250	16000
Extremwerte	2000—50000		
Ovar	741	138	700
Haut	300—500		
Muskeln	17—230		
Milz	61	29	70
Leber	57—94	17	14
Herz	53	12	20
Lunge, Gehirn, Niere	20—25		
Hypophyse	10		
Blut	9,2[3]		30

Nebennieren, Thymus und Epithelkörperchen haben pro Gramm Gewebe höheren Jodgehalt als Leber, Niere, Herz und Gehirn.

Trägerprotein abgelöst werden (gegebenenfalls Thyroxin auch aus dem Peptidmolekül herausgespalten werden), was den Hormonstrom in die Zellen wesentlich verlangsamt[4]. (Diesen Vorgang könnte man mit der Entsicherung eines Zündkörpers vergleichen.) Solange Thyroxin noch im Proteinverband steckt, kann es offenbar nicht aus den Blutkapillaren austreten, denn Perikardflüssigkeit und Liquor sind sehr arm an Schilddrüsenhormon (normal 0,122 γ PBJ/100 ml Liquor). Trijodthyronin tritt rasch in die Zellen ein, da es ja nicht mit Protein verbunden ist. Trijodthyronin wirkt also wesentlich rascher als Thyroxin. Selbst i. v. injiziertes l-Thyroxin bleibt im Blut lange nachweisbar, erst im Laufe von 6,6 (4—12 Tagen)

* Vgl. Tab. 1 und 2.

[1] Aus *E. Maurer, H. Ducrue* und *W. Palasoff*: Münch. med. Wschr. 1927, 271 und *H. M. Rauen*: Biochemisches Taschenbuch S. 816, 818, 824, 828, 852, 854. Springer 1956.

[2] Aus *E. Maurer* und *H. Ducrue*: Biochem. Zschr. 193, 356 (1928).

Die in der Tabelle angegebenen Werte stellen Mittelwerte aus 5 bis 12 Beobachtungen dar. Eine vorherige Jodbehandlung war sicher ausgeschlossen.

[3] Gesamtjodgehalt des Blutes besteht aus wechselnden Mengen Jodiden und einem relativ konstanten Betrag an proteingebundenem Jod, dessen Menge von der Funktion der Schilddrüse abhängt:

Normal 3—7 γ% mit Extremwerten von 2—8 γ
Hypothyreote < 2 γ
Hyperthyreote > 7 γ

Der hohe Jodgehalt der Ovarien ist seit 1895 bekannt (*Schürger* zitiert nach *Maurer, Ducrue* und *Palasoff*: Münch. med. Wschr. 1927, 271). Bei niederen Tieren enthält das Ovar im ganzen dreimal mehr Jod als ihre Schilddrüse.

[4] *Salter* (zusammenfassende Darstellung 1950).

sinkt seine Menge auf die Hälfte Thyroxin wirkt also sehr nachhaltig! Die biologische Halbwertszeit von Trijodthyronin ist dagegen nur 2 7 Tage (1—4 Tage)

Thyroxin und Trijodthyronin verteilen sich auch verschieden auf die Organe Thyroxin sammelt sich hauptsächlich in Leber und Niere während Trijodthyronin

Tabelle 2
Der Jodgehalt der menschlichen Organe

	Gesamtjodgehalt im Organ in mg	Anteil am Jodgehalt des Gesamtorganismus
Muskulatur	10—25	50
Schilddrüse	6—10	20
Haut	2—5	10
Skelett	1—3	6
Blut	0 5—1	2
Rest	0 5—6	12
Summe	20—50	100

Aus Goiter Subcommittee Med Res Counc Lancet I 107 (1944)

von anderen Organen spezifisch angereichert wird In Muskel und Hypophyse findet sich freies Trijodthyronin in Leber Niere und Blut dagegen ist Trijodthyronin in einem (noch unbekannten) Konjugat gebunden das sich durch verdünnte Säure leicht zerlegen läßt[1] Diese Befunde werden so gedeutet daß in der Leber aus Thyroxin erst Trijodthyronin gebildet werden muß das dann seinerseits in der Peripherie zur Wirkung gelangt Nach dieser Auffassung kommt auch der Leber eine entscheidende Rolle zu bei der Steuerung der peripheren Wirksamkeit der Schilddrüsenhormone

In der Körperzelle kommen nun die Schilddrüsenhormone dadurch zur Wirkung daß sie an deren spezifischen Rezeptoren angreifen Die stoffwechsel

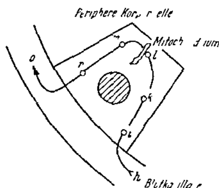


Abb 11

Abb 11 Schema des physiologischen Wegs von Schilddrüsenhormon in der peripheren Körperzelle

h) Thyroxin getragen von Inter α Fraktion
i) Thyroxin ist frei geworden und tritt in die Zelle ein
k) Thyroxin Essigsäure Homologes
l) TETRAC oder TRIAC Verbindung mit empfindlichem Substrat an Mitochondrien
m) Thyroxin Brenztraubensäure Homologes
n) Dejodierung Bildung von Jodid
o) Metabolit tritt aus der Zelle aus

[1] *Gross* et al (1957)

Vgl Tabelle der Jodfraktionen im 1 hn Teil S 137

IV Die mit dem Blut kreisenden Schilddrüsenhormone gelangen nun in jede Zelle des Körpers* Der sofortige Übertritt in die Zelle gelingt nur dem nicht an Protein gebundenen Thyroxin Deshalb muß das Thyroxin zunächst von seinem

Tabelle 1
Der Jodgehalt von Organen in γ/100 g frisches Organ

	Mensch[1]		Kaninchen[2]
	Erwachsener	Neugeborener	
Schilddrüse	8000—20000	250	16000
Extremwerte	2000—50000		
Ovar	741	138	700
Haut	300—500		
Muskeln	17—230		
Milz	61	29	70
Leber	57—94	17	14
Herz	53	12	20
Lunge Gehirn Niere	20—25		
Hypophyse	10		
Blut	9 2[3]		30

Nebennieren Thymus und Epithelkörperchen haben pro Gramm Gewebe höheren Jodgehalt als Leber Niere Herz und Gehirn

Trägerprotein abgelöst werden (gegebenenfalls Thyroxin auch aus dem Peptidmolekül herausgespalten werden) was den Hormonstrom in die Zellen wesentlich verlangsamt[4] (Diesen Vorgang konnte man mit der Entsicherung eines Zündkörpers vergleichen) Solange Thyroxin noch im Proteinverband steckt kann es offenbar nicht aus den Blutkapillaren austreten denn Perikardflüssigkeit und Liquor sind sehr arm an Schilddrüsenhormon (normal 0 122 γ PBJ/100 ml Liquor) Trijodthyronin tritt rasch in die Zellen ein da es ja nicht mit Protein verbunden ist Trijodthyronin wirkt also wesentlich rascher als Thyroxin Selbst i v injiziertes l Thyroxin bleibt im Blut lange nachweisbar erst im Laufe von 6 6 (4—12 Tagen)

* Vgl Tab 1 und 2

[1] Aus *E Maurer H Ducrue* und *W Palasoff* Münch med Wschr 1927 2 1 und *H M Rauen* Biochemisches Taschenbuch S 816 818 824 828 857 854 Springer 1956

[2] Aus *E Maurer* und *H Ducrue* Biochem Zschr 193 356 (1928)

Die in der Tabelle angegebenen Werte stellen Mittelwerte aus 5 bis 12 Beobachtungen dar Eine vorherige Jodbehandlung war sicher ausgeschlossen

[3] Gesamtjodgehalt des Blutes besteht aus wechselnden Mengen Jodiden und einem relativ konstanten Betrag an proteingebundenem Jod dessen Menge von der Funktion der Schilddrüse abhängt

Normal 3—7 γ mit Extremwerten von 2—8 γ
Hypothyreote < 2 γ
Hyperthyreote > 7 γ

Der hohe Jodgehalt der Ovarien ist seit 1895 bekannt (*Scharger* zitiert nach *Maurer Ducrue* und *Palasoff* Münch med Wschr 1927 271) Bei niederen Tieren enthält das Ovar im ganzen dreimal mehr Jod als ihre Schilddrüse

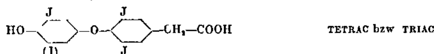
[4] *Salter* (zusammenfassende Darstellung 1950)

sierung im ganzen Körper für adrenergische Impulse herbeiführen kann[1] Ob dieser wichtige Befund auch für den Menschen gültig ist ist noch nicht genügend erhärtet

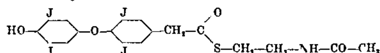
Ein weiterer Metabolit des Thyroxins nämlich das *Propionsäure Analoge* das durch Desaminierung entsteht ist bei der Metamorphose weit wirksamer als Thyroxin hat aber kaum stoffwechselsteigernde Wirkung

Als Abbauprodukt des Thyroxins entstehen in der Leber auch das Milchsäure und Brenztraubensäure Analoge des Thyroxins (vgl Abb 12)

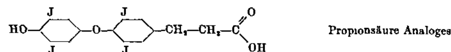
Essigsäure Homologes von Thyroxin



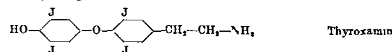
Thyroxin Coenzym A Ester



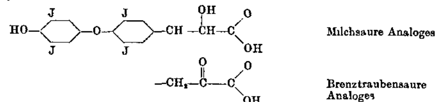
Thyroxin Desaminierung



Decarboxylierung



Oxydation



Glucoronid bzw (Glucuronsäure)Ester des Thyroxin

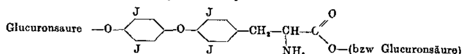


Abb 12 Formelbilder einiger Umwandlungsformen (Metaboliten) der Schilddrüsenhormone die auf ihrem Schicksalsweg im Körper entstehen

---

[1] *Thibault* (1957)

steigernde Wirkung tritt aber erst nach einer mehrstündigen Latenzzeit ein. Läßt man aber Thyroxin vorher einige Stunden in Kontakt mit lebenden Zellen und überträgt das so „aktivierte" Thyroxin dann auf ein zweites Testobjekt, so ist es jetzt sofort und ohne Latenzzeit wirksam[1]. Da nun das Essigsäurehomologe* des Thyroxins (vgl. Abb. 12) von allen geprüften Thyroxinabkömmlingen die kürzeste Latenzzeit hat, muß man annehmen, daß die eigentliche Wirkform des Thyroxins sein Essigsäure-Homologes ist, das sich mit dem dafür empfindlichen Substrat in der Zelle verbindet. Die schon lange bekannte „Aktivierung" des Thyroxin besteht danach also in der Umwandlung in seine Wirkform.

Das von der Schilddrüse abgegebene Hormon ist also nur eine Vorstufe seiner letztlich an der Peripherie entstehenden Wirkform. Da diese Wirkform in der Körperzelle beträchtliche Mengen freier Energie verfügbar macht, könnte man sie mit einem explosiblen Zünder eines Sprengstoffes vergleichen. Der Organismus behandelt sie auch entsprechend vorsichtig. Nur die Vorstufe kreist im Blut; sie wird in einer Spezialverpackung transportiert, aus der sie erst am Zielort entnommen und zum „Zünden" gebracht wird. Da alle diese Vorgänge die Mitwirkung von Gewebsfermenten erfordern, kann der Organismus das Wirksamwerden der Schilddrüsenhormone organspezifisch abstufen. Durch einen solchen „Verpackungsmechanismus", *der nicht in jedem peripheren Organ geöffnet wird, kann das Wirksamwerden des* Thyroxins in gewissen Organen (z. B. Schilddrüsenzellen) verhindert werden.

In den letzten Jahren fand man immer mehr Beweise, daß die *Essigsäure-Analogen* von Thyroxin (TETRAC) und Trijodthyronin (TRIAC) tatsächlich die am Substrat der Zelle angreifenden Wirkformen der Schilddrüsenhormone sind. Schon $^1/_{1000}$ γ TRIAC/Minute i. v. injiziert, steigert nach wenigen Minuten den Stoffwechsel der intakten Ratte um 15%. TRIAC wirkt am stärksten in fraktionierter Dosierung, *bei der man die physiologische Sekretion der Schilddrüse* nachahmt. Injiziert man TRIAC in unphysiologischen Dosen, so wirkt es toxisch[3].

Aus Nieren-Mitochondrien konnte ein lösliches Fermentsystem gewonnen werden, das aus markiertem Thyroxin bzw. Trijodthyronin die Wirkformen TETRAC und TRIAC bildet.

Kürzlich konnte TRIAC in Niere und Muskel nachgewiesen werden, wenn vorher Trijodthyronin in physiologischen Dosen injiziert worden war[4]. Diese chemische Umformung im Körper ließ sich auch noch dadurch beweisen, daß, wenn an der Carboxylgruppe markiertes Thyroxin injiziert wurde, der markierte Kohlenstoff der abgespaltenen Carboxylgruppe fand sich in der Ausatmungsluft wieder[6].

In manchen Versuchen an Gewebsschnitten hatte sich die unmittelbare Wirksamkeit von TRIAC und TETRAC nicht erweisen lassen, und damit wurde die biologische Bedeutung von TRIAC angezweifelt[7]. Gewebsschnitte sind aber als biologisches Substrat immer unvollständig, und in neueren Versuchen hatte sich zeigen lassen, daß durch Zugabe von Coenzym A, das in jeder intakten Zelle vorkommt, schon 10^{-8} Trijodthyronin sofort wirksam gemacht werden konnten[8]. Es gibt wahrscheinlich noch weitere biochemische Einwirkungen, durch die Trijodthyronin in TRIAC übergeführt und dadurch sofort wirksam wird.

Auch für das oben erwähnte „aktivierte" Thyroxin konnte erwiesen werden, daß es sich im Intermediärstoffwechsel durch Decarboxylierung bilden kann. Es ist identisch mit *Thyroxamin*, das schon mit 10^{-14} wirksam ist und die Sensibili-

---

* Das Essigsäure-Homologe von Thyroxin wird häufig als TETRAC und das Essigsäure-Homologe von Trijodthyronin als TRIAC bezeichnet.

[1] *Thibault* (1948/50)
[2] *Pitt-Rivers* c. s. (1955)
[3] *Thibault* (1957)
[4] *Albright* c. s. (1956)
[5] *Roche* (1957)
Klitgaard c. s. (1953)
[7] *Barker* (1957)
Le Breton c. s. (1956)

die Thyroxinwirkung auf das etwa fünffache steigern würde, wenn nicht die Leber weiterhin die Fähigkeit hätte, dieses Trijodthyronin zunächst zurückzuhalten und erst nach Bedarf in den Kreislauf abzugeben. Dadurch wird verständlich, warum die Thyroxinwirkung tage- bis wochenlang anhält. Wahrscheinlich ist dies nicht die einzige biochemische Umwandlung durch die Thyroxin wirksamer werden kann. Wie bei jeder andern Aminosäure bestehen auch beim Thyroxin vielfache Möglichkeiten, mit andern Stoffen Derivate mit charakteristischer Wirksamkeit zu bilden[1]. Überdies fand man in Leber und Niere, aber auch im Blutplasma eine unbekannte Verbindung[2], aus der sich durch verdünnte Säure Trijodthyronin b abspalten läßt. Andererseits kann bei der Dejodierung des Thyroxins auch Trijodthyronin c entstehen, das wenig wirksam ist.

Außerdem kann die Leber noch weiter dejodieren, insbesondere die ihr aus der Peripherie zufließenden Thyroxinbruchstücke wie das Brenztraubensäureanaloge[3], dessen Jodatome, verglichen mit Thyroxin, labiler geworden sind.

Endlich bildet die Leber mit Thyroxin oder seinen Abkömmlingen auch Verbindungen mit Glukuronsäure (Glukuronide mit glykosidischer Verbindung bzw. Glukuronsäureester) Abb. 12, die mit der Galle in den Darm ausgeschieden werden[4, 5]. Diese werden dann im Darm wieder gespalten, das Thyroxin wieder resorbiert und über die Leber neu verteilt. Thyroxin und seine Abkömmlinge unterliegen also einem *enterohepatischen* Kreislauf, von dessen Ausmaß die Versorgung der Körperperipherie mit Schilddrüsenhormon abhängig ist. Schreibt man der Leber eine aktive Rolle in diesem enterohepatischen Kreislauf zu, so erkennt man, daß ihr damit auch eine *Steuerungsfunktion* für die Auswirkungen der Schilddrüsenhormone zukommt (vgl. S. 29 und 51).

Das Jod kehrt also nach einem Kreislauf wieder in die Schilddrüse zurück. Je nach der Versorgung mit exogenem Jod ist der Anteil des rückkreisenden Jods verschieden und liegt zwischen $^1/_7$ und $^6/_7$ des täglichen Jodumsatzes[6]. Abgebautes Thyroxin wird beim Menschen überwiegend mit dem Harn ausgeschieden, nur zu etwa $^1/_3$ durch den Kot, natürlich etwas wechselnd mit der Kost. Bei Überschüttung mit Thyroxin wird der in Galle und Kot ausgeschiedene Anteil immer größer.

Die Schilddrüse enthält bemerkenswert viel Inosit sowie Zitronensäure als Zeichen ihres lebhaften Stoffwechsels. Auch Thermothyrine sind aus Schilddrüsen gewonnen worden (vgl. S. 50). Im Gegensatz zu den jodhaltigen Stoffen ist die Bedeutung dieser jodfreien Bestandteile bisher noch wenig untersucht worden.

3. Pathologie des Jodstoffwechsels

Die Pathologie des Jodstoffwechsels ist nicht in so vielen Einzelheiten bekannt wie seine Physiologie. In den Tabellen im klinischen Teil sind die Jodwerte bei den wichtigsten Schilddrüsenerkrankungen angeführt. Wir betrachten den

[1] *Barker* (1957)
[2] *Gross* es (1957)
[3] *Roche* es (1954)
[4] *Krayer* (1928)
[5] *Junkmann* (zusammenfassende Darstellung 1957) *Lesh* (1955)

Diese drei Thyroxin Metaboliten nämlich TRIAC Thyroxamin und das Propionsäure Analoge haben also auffällig hohe Wirksamkeit bei Spezialaufgaben Dies läßt daran denken daß die gesamte thyreomimetische Wirksamkeit sich zusammensetzt aus Einzelwirkungen bestimmter Thyroxin Metaboliten daß diese Einzelwirkungen in den Organen verschieden stark sein können bzw vom Organismus nach dem jeweiligen Bedarf abgestuft werden können Für den Gesunden ist dabei natürlich die Annahme einer zentralen Steuerung notwendig damit diese Einzelwirkungen biologisch für den Gesamtorganismus sinnvoll werden Ob man diese sehr bestechende Konzeption über die thyreomimetischen Teilwirkungen therapeutisch wird ausnutzen können muß der Zukunft überlassen bleiben

Untersuchungen über die physiologische Entstehung der Thyroxinmetaboliten sind sehr erschwert da es sich immer um kleinste Mengen der Wirkstoffe handelt und die Grenzen aller bekannten analytischen Verfahren schon erreicht sind Eine etwa während der Aufarbeitung eintretende weitere Umwandlung der Stoffe kann nie ganz ausgeschlossen werden Daher gründet sich die hier entwickelte Arbeitshypothese mehr auf Indizienbeweise nämlich auf die pharmakologische Untersuchung der synthetisch dargestellten Metaboliten als auf deren *Nachweis im Gewebe*

VI Thyroxin und Trijodthyronin bzw TETRAC und TRIAC die in der Zelle gewirkt haben werden letztlich unwirksam gemacht Daß ein solcher Vorgang stattfinden muß leuchtet ein da ja die Wirkung von jeder Einzelgabe Thyroxin oder Trijodthyronin wieder abklingen und das Rezeptorsystem für einen neuen Thyroxinreiz wieder ansprechbar sein muß Tatsächlich wird bei hoher Aktivität der Organe mehr Thyroxin verbraucht z B bei Muskelarbeit[1]

Periphere Gewebe können mit Hilfe einer Dejodase 2 und mehr Jod Atome abspalten die dann als Jodid wieder in die Schilddrüse zurückkehrten oder durch die Niere ausgeschieden werden Auf diese Weise werden Schilddrüsenstoffe völlig unwirksam Bei der biochemischen Oxydation an der Alanyl Seitenkette entstehen die oben erwähnten Metaboliten des Thyroxins und auch das Brenztraubensäure Analoge

VII Das Blut das aus der peripheren Körperzelle kommt enthält also neben Jodiden auch noch Thyroxinbruchstücke mit organisch gebundenem Jod die dann spezifisch in der Leber angereichert werden Außerdem enthält es Thyroxin Metaboliten die spezifische Auswirkungen in andern Organen haben können z B auch in Hypothalamus oder Hypophyse oder andern Steuerungszentren Und endlich enthält es jodfreie Metaboliten des thyreogen gesteigerten Stoffwechsels die ebenfalls Sekundärwirkungen haben können (vgl S 54)

VIII Lymphgewebe und Thymus inaktivieren Schilddrüsenstoffe besonders gut und bilden dabei die Propionsäure und Milchsäure Analogen des Thyroxins die nicht mehr stoffwechselwirksam sind Eine besondere Stellung kommt der Leber zu Aus Versuchen mit markiertem Thyroxin weiß man daß sich dieses und seine Metaboliten für viele Tage in der Leber anreichern[2] und dabei verschiedene biochemische Umwandlungen durchmachen Einmal kann die Leber wie die meisten peripheren Gewebe[3] auch Thyroxin zu Trijodthyronin dejodieren wodurch sich

[1] *Escobar* es (1956)
[2] *Albert* es (1949)
[3] *Tata* es (1957)

zu Ende und der Weg von B nach C ist fehlerhaft Auch diese Störung kann angeboren oder weit häufiger erworben sein

Sind diese beiden Störungen angeboren so beruhen sie darauf daß die Schilddrüsenfunktion auf einer embryonalen Entwicklungsstufe stehen geblieben und nicht ausgereift ist[1] Denn im Zug der fetalen Evolution bildet sich in der Schilddrüse zuerst das Jodidbindungsvermögen aus dann tritt die Fähigkeit zur Bildung von Monojod und nachher auch von Dijodtyrosin ein erst viel später entwickelt sich dann die Fähigkeit zur Synthese von Thyroxin und Trijodthyronin

Da bei den beiden eben genannten Fehlleistungen der Schilddrüse der Bedarf der Körperperipherie normal ist kommt es natürlich zu Erscheinungen von Hypothyreose bzw Myxödem Auf Gaben von Thyroxin reagiert die Schilddrüse mit Verkleinerung sie gehorcht also noch dem thyreotrop gesteuerten Reglerkreis

Mit dieser partiellen Insuffizienz in der Hormonbildung kann auch das Vorkommen von Kropf ohne exogenen Jodmangel erklärt werden und ebenso auch das Versagen der Jodprophylaxe in individuellen Fällen endemischen Kropfes (s S 57 104) Die partielle Insuffizienz der Hormonbildung in der Schilddrüse wäre in solchen Fällen konstitutionell oder genetisch bedingt

Bei Operationen Behandlung mit Radiojod und bei der Thyreoiditis kann natives Thyreoglobulin in den Kreislauf kommen und dort nachweisbar werden Es wird innerhalb von Stunden auch im Serum in wirksames Thyroxin umgewandelt

Bei der radiologischen Funktionsdiagnostik mit Belastung durch Thyroxin bzw Thyreotropin zeigen sich die pathologischen Abweichungen im Jodstoffwechsel sehr eindrucksvoll Den mannigfachen klinischen Krankheitsbildern kann immer ein besonderer Typus eines gestörten Jodstoffwechsels zugeordnet werden wie das im klinischen Abschnitt im einzelnen besprochen wird Daraus ergeben sich Diagnose und Therapie

Bei der Hyperthyreose ist der Gesamtjodgehalt der Schilddrüse wesentlich geringer als normal die Hormonausschüttung aber manchmal bis auf das 10fache gesteigert der Hormonabbau in der Peripherie meist aber nur wenig beschleunigt Daraus ergibt sich daß der Umsatz des Jods in der Schilddrüse wesentlich schneller verlaufen muß als bei Gesunden und daß der Basedowiker dauernd Jod verliert (Abb 13 und 14)

Auch bei der Hypothyreose muß das Jod rascher als beim Gesunden in der Schilddrüse umgebaut werden weil dieses Organ entweder überhaupt viel zu wenig Jod besitzt oder erhält oder weil ihr Produkt biologisch so minderwertig ist daß dauernd ein Hormondefizit in der Peripherie besteht Einzelheiten der Behandlung siehe im klinischen Teil

III Auch in dem aus der Schilddrüse ausfließenden Blut zeigen sich pathologische Abweichungen Jene spezifischen Inter α Globuline (und Albumine) die Thyroxin tragen können sind auch im Serum schilddrüsenloser Kinder vorhanden und können mit zugesetztem Thyroxin beladen werden Bei Schwangerschaft und Nephrosen sind jene Serumeiweißkörper vermehrt die fähig sind

[1] *Trunnel* cs (1955)

Jodstoffwechsel wieder auf seinen verschiedenen Schauplatzen nach dem gleichen Schema wie im vorstehenden Kapitel

I Die Jodidzufuhr ist bei exogenem Jodmangel naturlich vermindert Es wird dann sehr wenig Jodid im Harn ausgeschieden ein charakteristisches Zeichen zur Beurteilung der Jodversorgung Bei Myxodem ist die Jodidausscheidung durch die Niere auch bei Jodidzulagen verlangsamt Der Klarwert der Schilddruse fur Jodid hangt stark von ihrem Funktionszustand ab Der Normalwert von etwa 20 ml (7 bis 42 ml) kann bei Hyperthyreose auf 85 bis 500 ml ansteigen Bei dieser Krankheit wird also die Niere im Wettstreit um das Jodid von der uberaktiven Schilddruse erheblich ubertroffen

II Die Jodidraffung durch die Schilddruse ist bei Erkrankungen meist erhalten geblieben Mit zunehmendem Lebensalter nimmt sie aber ab und hat beim 70jahrigen nur noch $^2/_3$ des Wertes der 25jahrigen Der gesamte Jodumsatz in der Schilddruse ist wegen ihres im Alter verringerten Jodbestands beschleunigt damit der Bedarf in der Peripherie noch gedeckt werden kann (vgl S 11)

Der Jodgehalt der Schilddruse wechselt regional mit der Versorgung an Jodid sehr stark und ist daher fur die Pathologie der Schilddruse wenig charakteristisch Bei ihren meisten Erkrankungen ist der Gesamtjodgehalt gegenuber gesunden Kontrollpersonen in ahnlicher Lebenslage vermindert

Bei experimentellem Jodmangel kommt es stets zur Vergroßerung der Schilddruse zum Kropf (vgl S 57 100) dabei findet man in der Schilddruse mehr Monojodtyrosin als Dijodtyrosin[1]

Bei Karzinom der Schilddruse oder nach Behandlung mit Methylthiouracil fand man Spuren jodhaltiger Verbindungen die beim Gesunden fehlen[3] Ob sie wirksam sind weiß man noch nicht und daher ist auch ihre pathologische Bedeutung unbekannt

Die Bildung von Thyroxin in der Schilddruse kann an gewissen Stufen gestort sein so daß sich mehr als normal Zwischenprodukte anhaufen Bisher hat man zwei Typen von Fehlleistungen kennengelernt

a) Angeborene oder erworbene Insuffizienz der Jodisation[4] Sie wird erkannt bei der Chromatografie von Serum und Harn an den hohen Jodidwerten bei nur Spuren von Dijodtyrosin und dem volligen Mangel von Thyroxin und Trijodthyronin Im normalen Harn dagegen findet man wenig Jodide Thyroxin und Trijodthyronin und nur sehr geringe Mengen von Dijodtyrosin Die kropfig vergroßerte Schilddruse leistet also den Schritt von A zu B (siehe Abb 9) nicht genugend

b) Fehljodisation[5] also qualitativ falsche Verwertung des Jods bei erhaltenen gebliebener oder sogar gesteigerter Jodidbindung In solchen Strumafallen findet man im Chromatogramm des Harns Jodide und reichlich Dijodtyrosin und außerdem atypische jodhaltige Substanzen Dabei verlauft die Jodisation nicht

[1] *Leloup* cs (1955)
Roche (1951)
Stanley (1956)
[4] *Stanbury* cs (1950)
Werner cs (1957)

IX. Beim Hypometabolismus müssen wir auch mit einer Störung rechnen beim Übertritt von Thyroxin in die Zelle. Der physiologische Vorgang, durch den Thyroxin von seinem Proteinträger abgehängt wird, ist in diesen Fällen verzögert oder gänzlich unmöglich. Nur Trijodthyronin kann, da es im Serum kaum gebunden ist, in die Zelle eindringen. Nachdem es dort zur Wirkung gekommen ist, kann jetzt auch Thyroxin von seinem Träger abgelöst in die Zelle eindringen und wirken. Trijodthyronin ist in diesem Fall der Schrittmacher für Thyroxin. Ob diese behinderte Auswirkung des Thyroxin beim Hypometabolismus noch im Blut, beim Durchtritt durch die Zellmembran oder erst in den Zellen eintritt, ist bis jetzt noch nicht untersucht.

V. Welche Voraussetzungen bei den *Mitochondrien* erfüllt sein müssen, damit die Schilddrüsenhormone an ihnen wirksam werden können, ist noch völlig unbekannt. In Körperteilen, die schlecht mit Blut versorgt sind, in gelähmten Gliedmaßen usw. wirken sich Schilddrüsenstoffe wenig aus. Dies kann natürlich auch auf der unzureichenden Fermentausstattung solcher Gewebe beruhen.

VI. bis IX. Die wichtige Aufgabe der *Leber* bei biochemischer Umformung und Abbau der Schilddrüsenhormone ist bei schweren Lebererkrankungen gestört. Daher findet man die Glukuronsäure-Konjugate von Thyroxin und seinen Verwandten, die die Leber hätte bilden müssen, in solchen Fällen weder in der Leber noch im Blutplasma[1].

X. Bei Lipoid-Nephrose enthält der *Harn* neben Jodid auch proteingebundenes Jod. Thyroxin wird also samt seinem Proteinträger in den eiweißhaltigen Urin ausgeschieden, und zwar manchmal in solchem Ausmaß, daß der Kranke Erscheinungen von Hypothyreose zeigt, obwohl seine Schilddrüsenfunktion beträchtlich gesteigert ist[1]. Daß bei älteren Personen der Jodumsatz erhöht ist — und daher auch der Jodidgehalt in Serum[2] und Harn — wurde schon erwähnt (vgl. S. 9).

4. Extrathyreoidale Bildung von Schilddrüsenhormonen[3,5]

Schon bei der Biogenese (S. 20) war erwähnt worden, daß Thyroxin aus Jodid und Tyrosin durch nur zwei bestimmte Oxydationsschritte entstehen kann[8]. Die Bedingungen für einen solchen Vorgang sind nicht auf die Schilddrüse beschränkt. Auch aus Casein, dem elementares Jod zugesetzt wurde, ließ sich Thyroxin isolieren. Im Organismus ist eine Thyroxinbildung auch ohne Schilddrüse möglich und sicher erwiesen. Gaben von 1000 γ Jod wirken dann ebenso stoffwechselsteigernd wie 0,25 γ Thyroxin[7-10]. Bei der günstigen Wirkung einer Jodbehandlung tuberkulöser oder luetischer Geschwüre[11], die Jod beträchtlich anreichern, kann also eine lokale (extrathyreoidale) Bildung von Schilddrüsenhormon, die die Heilung begünstigt, nicht ausgeschlossen werden. Antithyreoidale Stoffe blockieren aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften auch die extrathyreoidale Thyroxinbildung (S. 98).

---

[1] *Iannotti* (1957)
Klein (1954)
Parker (zusammenfassende Darstellung 1951)
Klitgaard cs (1951)
[5] *Rawson* (zusammenfassend Darstellung 1955)
[6] *Chaikoff* cs (1943)
[7] *Purves* cs (1946)
Wada (1928)
[9] *Hildebrandt* (1923)
[10] *Hess* (1924)
[11] *Loeb* (1912)

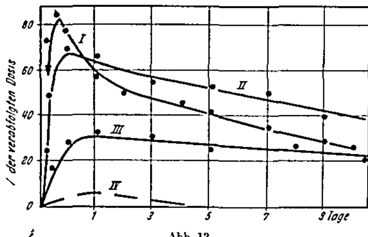


Abb 13

Zeitlicher Verlauf der Bindung von Jod in der Schilddrüse bei Gesunden und Kranken gemessen nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Natriumjodid

I Kranke mit schwerer Hyperthyreose
II Kranke mit Hyperthyreosen mittleren Grades
III Gesunde
IV Kranke mit Myxödem

Aus W Horst Klin Woch 1952 439

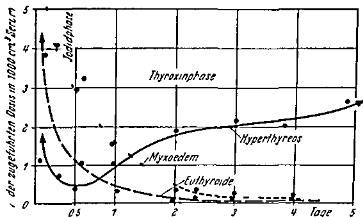


Abb 14

Zeitlicher Verlauf des Jodgehaltes im Serum bei Gesunden und Kranken gemessen nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Natriumjodid Man erkennt eine Jodid Phase am ersten Tag und die darauf folgende Thyroxin Phase

Aus W *Horst* Klin Woch 1952 439

Thyroxin zu binden bei Unterernährung sind sie dagegen vermindert Daher besteht in diesen Fällen eine auffällige Diskrepanz zwischen proteingebundenem Jod und der beobachteten Thyroxinwirkung in der Peripherie[1]

[1] *Recant* es (1952)

und unmittelbar bei Gaben von Thyroxin kommt es nach der bekannten Latenzzeit zu einer Stoffwechselsteigerung, die sich aus den folgenden zwei Summanden zusammensetzt: Der Wirkung des Thyroxin allein und der des Adrenalin für dessen Wirkung die peripheren Zellen sensibilisiert worden sind. Bei Gesunden und Kranken ist der Grundumsatz immer eine Summe, die sich aus der stoffwechselsteigernden Wirkung von Thyroxin und der adrenergischen Impulse additiv zusammensetzt. In pathologischen Fällen brauchen beide Summanden nicht gleichmäßig verändert zu sein.

Es ist noch nicht entschieden, ob zu dieser Sensibilisierung für die Adrenalinwirkung nur Thyroxin oder auch seine peripher entstehenden Metaboliten (z. B. Thyroxamin) fähig sind. Da sich markiertes Hormonjod in der Gegend des Sympathikuszentrums im Hypothalamus angereichert nachweisen läßt, wird die Annahme gestützt, daß das Sympathikussystem durch Einwirkung auf sein *Zentrum* sensibilisiert wurde.

Dinitrophenol ist jedenfalls zu dieser Sensibilisierung für adrenergische Effekte nicht befähigt.

Die Schilddrüsenhormone (oder ihre Metaboliten) können also durch ihren zerebralen Effekt ihre übrigen Auswirkungen verstärken und der Verstärkungsfaktor kann dabei wichtiger werden als die primäre Wirkung in der untergeordneten Körperperipherie.

Diese im Zentralnervensystem liegenden Wirkungsfelder des Thyroxin sind aber klein, so daß ihre Erregung den dauernd großen Gesamtstoffwechsel des Gehirns nicht nennenswert erhöht. Tatsächlich wird nämlich durch Thyroxin der Sauerstoffverbrauch in Gehirn, Hoden, Milz und Schilddrüse kaum gesteigert; anscheinend fehlen diesen Organen die entsprechenden Rezeptorstellen für Thyroxin. Für Ganglienzellen und germinative Zellen erschiene dies biologisch recht sinnvoll.

2. Der biochemische Wirkungsmechanismus

Thyroxin und Trijodthyronin greifen in ihrer Wirkform an den spezifischen Rezeptoren der Mitochondrien des Zellplasmas an[1]. In diesen Mitochondrien liegen die Fermentsysteme für Zitronensäurezyklus, Phosphorylierungen und eisenhaltige Atmungskette geordnet nebeneinander und in enger Nachbarschaft.

Für Muskelarbeit, Membranleistungen, chemische Synthesen usw. braucht der Körper Energie, die er aus der Oxydation aufgenommener Nährstoffe entnimmt. Da energieverbrauchende und energieliefernde Vorgänge nicht immer mit gleicher Intensität ablaufen, muß der Körper vorübergehend Energie speichern, damit es weder Engpässe noch Stauungen in der Versorgung gibt. Diese universell verwendbare Speicherform für Energie ist Adenosintriphosphat. Spaltung bzw. Neuknüpfung einer Phosphorsäurebindung liefert bzw. verbraucht 9 bis 11 kcal/Mol. Bei der Oxydation der Nährstoffe wird Sauerstoff verbraucht und die bei dieser Verbrennung („Atmungskette") freiwerdende Energie wird zur Bildung von Adenosintriphosphat *unmittelbar ausgenutzt, da die Phosphorylierungsfermente* räumlich daneben liegen. Energetisch kann man den Lebensprozeß als verlangsamte Knallgasreaktion betrachten:

$H_2 + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow H_2O + 34$ kcal. Diese kalorische Energie reicht aus, um $\frac{34}{9 \text{ bis } 11}$ = rund 3 Phosphorsäurebindungen (mit je 1 Atom P) mit ihren je 9 bis 11 kcal Energiegehalt neu zu knüpfen. Jedem verbrauchten $\frac{1}{2}O$ entsprechen also 3 Atome Phosphor im Adenosintriphosphat, oder der Quotient P/O beträgt 3/1.

---

[1] *Klemperer* (1955)
Zondek c. s. (1956)

5. Spezifität der thyreomimetischen Wirkung

Seit die Konstitution des Thyroxin bekannt ist[1], wurden Stoffe mit ähnlichem Aufbau synthetisiert (Struktur-Analoge) und geprüft, ob sie thyreomimetisch wirksam sind. Keiner der künstlich gewonnenen Stoffe hat dabei l-Thyroxin oder Trijodthyronin erreicht[1]. Wir können also diese Naturstoffe noch durch kein günstiger wirkendes synthetisches Mittel ersetzen.

Verzicht auf 2 Jodatome im Thyroxin vermindert die Wirksamkeit auf den 50. Teil, Ersatz der Jod- durch Bromatome auf den 20. Teil, des Brückensauerstoffs durch Schwefel auf den 5. Teil. Blockierung der Hydroxylgruppe drückt die Wirksamkeit herunter, ebenso wie Ersatz der Alaninseitenkette durch eine andere polare Gruppierung[2]. Nur das Brom-Analoge des Trijodthyronin hat sich bei 2 Kranken mit primärem Myxödem als fast ebenso wirksam erwiesen wie Thyroxin[2].

V. Fundamentale Wirkungen der Schilddrüsenhormone

1. Ihre pharmakologischen Angriffspunkte

Wie bei jedem andern Arzneimittel ist es auch bei den Schilddrüsenstoffen wichtig zu wissen, in welchen Zellen und Organen ihre primären Wirkungen zustandekommen. Dabei läßt sich dann erkennen, ob die bei Hyperthyreose eingesetzten Gegenmittel an den gleichen oder wenigstens ähnlichen Angriffspunkten wirksam werden.

Schilddrüsenstoffe in ihrer wirksamsten Form steigern den Sauerstoffverbrauch von isolierten Mitochondrien, gewissen Bakterien, Gewebsschnitten und zwar schon in vitro bereits in kleinsten Konzentrationen und innerhalb 30 Minuten. Diese universelle Wirkung kommt zustande unabhängig von der Zellstruktur, dem Organaufbau, der Nervenversorgung, also auch noch nach Zerstörung aller Nervenbahnen zum Zentralnervensystem. Daraus muß man schließen:

Der primäre pharmakologische Angriffspunkt liegt in der Zelle der Körperperipherie[3]. Als peripher in diesem Sinn muß jede Zelle gelten, die nicht zur Schilddrüse gehört.

Wenn Thyroxin seine **primäre** Wirkung in peripheren Organen entfaltet, so hat dies Auswirkungen, die um so umfassender sind, je mehr das betreffende *Organ selbst wieder Steuerungsfunktion hat. Auf diese Weise ergeben sich be*sondere Thyroxinwirkungen, die manchmal zeitlich so früh auftreten oder klinisch so augenfällig sind, daß sie als Angriffsstellen des Thyroxin imponieren, die wir als **sekundär und nachgeordnet** bezeichnen wollen. Dies gilt vor allem für die Steigerung der Empfindlichkeit des ganzen Körpers für sympathische Impulse.

Schon sehr kleine Dosen Thyroxin erhöhen ganz spezifisch diese Empfindlichkeit für Adrenalin im Organismus. Adrenalin allein steigert den Stoffwechsel rasch

---

[1] *Harington* cs. (1927)
[2] *Compston* cs. (1956)
[3] *Oberdisse* cs. (1935/36)

3 Die biologische Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone

Der biochemische Wirkungsmechanismus, also die Entkoppelung der Atmungskette von der Phosphorylierung, kommt an Mitochondrien zustande, also an Gebilden, die in der Rangordnung der biologischen Organisation noch unter den Zellen liegen. Mit dieser Entdeckung ihrer entkoppelnden Wirkung ist aber sicherlich *nicht* der gesamte physiologische Wirkungsbereich der Schilddrüsenhormone verständlich geworden. Vielmehr ergeben sich jetzt eine Reihe weiterer Fragen, für deren Beantwortung noch vielfache Untersuchungen nötig sind.

Sicherlich sind nicht alle Mitochondrien, in denen Atmungs- und Phosphorylierungsvorgänge miteinander verkoppelt sind, für Schilddrüsenhormone empfindlich, denn wir kennen ganze Organe, die für die Thyroxinwirkung recht unempfindlich sind[1]. Gibt es etwa besondere Mitochondrien, die für die entkoppelnde Wirkung von Thyroxin und Trijodthyronin *spezifisch* empfindlich sind? Sind solche Mitochondrien auf alle möglichen Zellarten in Parenchym und Stützgewebe der Organe gleich oder verschieden verteilt? Sind sie immer gleich empfindlich? Oder können Nerven bzw. endokrine Faktoren ihre Empfindlichkeit beeinflussen? Gerade weil die Schilddrüsenhormone die Bereitstellung freier biologisch verwertbarer Energie veranlassen können, wird man immer danach fragen müssen, durch welche Stoffe, Kräfte oder Umstände die entkoppelnde Elementarwirkung dieser Hormone moduliert werden kann, je nach den Bedürfnissen der Organe und des Organismus.

Die Umformung der Schilddrüsenhormone in TETRAC und TRIAC hängt von der biochemischen Ausstattung der Zellen in den betreffenden Organen ab. Wenn diese Umwandlung in die Wirkform in verschiedenen Geweben in Ausmaß und Geschwindigkeit abgestuft ist, wird die verschiedene Ansprechbarkeit einzelner Organe für die Thyroxinwirkung gut verständlich. Damit hätten aber auch die *peripheren Körperzellen* wesentlichen *Einfluß* darauf, in welchem Ausmaß Schilddrüsenhormone in ihnen wirksam werden. Da diese Körperzellen auch Thyroxin dejodieren können, gibt es weitere Möglichkeiten, dessen Stoffwechseleffekt zu beeinflussen. Entsteht dabei das Trijodthyronin b (Abb. 8), so wird die Thyroxinwirkung auf das fünffache gesteigert, entsteht das Trijodthyronin c, so wird sie auf den 20. Teil vermindert, und werden zwei Jodatome abgespalten, so wird sie noch geringer. Da die Dejodierung in der Peripherie sich von der Aktivität der Schilddrüse abhängig gezeigt hat, muß man schließen, daß sowohl Dejodierungsvorgänge als auch die Schilddrüse zentrale Steuerungsimpulse erhalten.

Die Schilddrüse als Hormonbildner ist in das System der endokrinen und nervösen Korrelation des Stoffwechsels eingeschaltet. Aber für eine rasche Umsteuerung des Energieumsatzes hat der Weg über die Schilddrüse eine zu lange Latenzzeit. Aus biologischen Erwägungen ist zu erwarten, daß der Organismus über besondere Einrichtungen verfügt, wodurch die Schilddrüsenhormone modifiziert wirksam

[1] *Barker* (1955)

Die ganze Gruppe von Fermenten, die Nährstoffe verbrennen und Sauerstoff verbrauchen (also atmen), nennt man Atmungskette, und diese ist mit der oxydativen Phosphorylierung verkoppelt. Diese Koppelung ist nicht fest und starr, sondern gleitend, ganz ähnlich wie eine schleifende Kuppelung, die beim Auto Motor und Getriebe verbindet. Thyroxin bewirkt nun mit zunehmender Konzentration eine immer stärkere Entkoppelung der Atmungskette von der Phosphorylierung. Das hat zur Folge, daß für eine vom Organismus verlangte Menge Adenosintriphosphorsäure mehr Nährstoffe verbrannt werden müssen, weil wegen der gelockerten Koppelung Energie für die Phosphorylierung unausgenutzt bleibt und nur noch zur Erwärmung nutzbar ist. Ganz analog verbraucht ein Auto mit schleifender Kuppelung mehr Benzin für die gleiche mechanische Leistung, weil die Motorenkraft sich nicht mehr vollständig auf das Getriebe überträgt.

Der Quotient der oxydativen Phosphorylierung ist — wie oben dargelegt — bei der absolut festen Koppelung 3, beim Gesunden liegt er zwischen 2 und 2,5, sinkt bei der Hyperthyreose auf 1 bis 1,5 und steigt bei der Hypothyreose auf 2,5 bis 3.

Mit der Minderung des Nutzeffektes bei Bildung von Adenosintriphosphorsäure aus der Atmungskette sind jetzt alle primären Folgen der Thyroxinwirkung verständlich: Der erhöhte Sauerstoffverbrauch, die vermehrte Wärmebildung und die meist erhöhte Körperwärme.

Die fundamentale Wirkung der Schilddrüsenhormone besteht also darin, daß sie die Energieübertragung von der Atmungskette auf das Adenosintriphosphat mit steigenden Dosen zunehmend entkoppeln[1, 3]. Dadurch wird in dosiertem Maße chemische Energie frei und für akute Aufgaben der Zelle verfügbar. Der Wirkungsgrad der Energieausnutzung ist beim Gesunden so optimal wie möglich, weil die Thyroxinkonzentration dem Energiebedarf der Zelle streng angepaßt ist. Mit zunehmender Hyperthyreose wird der Grad der Energieausnutzung aber immer geringer, weil jetzt Thyroxin in höheren Konzentrationen anflutet und für die durch Thyroxin freigesetzte Energie keine unmittelbare Verwendbarkeit besteht. Die überschüssige Energie muß also als Wärmeenergie abgeführt werden.

Die Aufklärung dieses Wirkungsmechanismus, der in Einzelheiten natürlich wesentlich komplizierter ist, verdanken wir *Martius*[4, 5]. Außer Thyroxin wirken noch viele Stoffe entkoppelnd auf die Energieübertragung, z. B. auch Dinitrophenol[5, 7], ja sogar Aspirin[8]. Alle diese Stoffe haben aber keine thyreomimetische Wirkung, die bisher ganz spezifisch nur dem Thyroxin und einigen seiner Analogen zukommt.

Man muß also unterscheiden zwischen der Entkoppelung durch Thyroxin mit ihren spezifischen Folgen und der Entkoppelung durch andere Stoffe wie Dinitrophenol, die keinerlei thyreomimetische Auswirkungen zur Folge hat. Solchen Unterschied kann man an der Zelle sogar sehen, da unter Thyroxinwirkung die Mitochondrien schon nach 10 Minuten anschwellen, unter der Einwirkung anderer entkoppelnder Stoffe dagegen nicht[9, 10]. Diese in vitro beobachtete Schwellung der Mitochondrien zeigt sich nach den relativ hohen Dosen Thyroxin schon viel früher als die Stoffwechselsteigerung; bei den für Mitochondrien physiologischen Konzentrationen TRIAC und TETRAC ist sie noch nicht beobachtet worden. Leber-Mitochondrien hyperthyreotischer Tiere quellen in Zuckerlösung stärker und die der hypothyreotischen schwächer als die normaler Tiere[11], und dies konnte man als Zeichen dafür deuten, daß unter der Wirkung von Schilddrüsenstoffen die Membranen der Mitochondrien durchlässiger geworden sind.

[1] *Martius* cs. (1952)
Martius cs. (1955)
Martius cs. (1955a)
[4] *Martius* (1955)
[5] *Dodds* cs. (1933)
Lipmann cs. (1948)
[7] *Hoch* cs. (1954)
Alexander cs. (1956)
[8] *Tapley* (1956)
[9] *Tapley* cs. (1956)
[11] *Aebi* cs. (1953)

Bei der Hyperthyreose ist dagegen diese Kreislaufregulation gestört Die sonst so strenge Korrelation von Stoffwechsel und Kreislauf also die physiologische Ökonomie ist verlorengegangen Die Kreislaufreserven werden bereits bei Muskelruhe beansprucht die Leistungsfähigkeit ist vermindert die Ermüdbarkeit erhöht Für eine bestimmte Muskelarbeit wird mehr Sauerstoff verbraucht als beim Gesunden die Erholungsphase muß verlängert werden Wegen dieser fehlenden Korrelation zwischen Stoffwechsel und Kreislauf hat die Readsche Formel bei der Hyperthyreose keine Gültigkeit

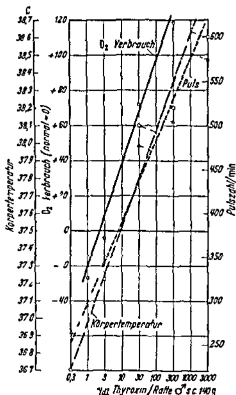


Abb 15

Wirkung von Thyroxin auf Stoffwechsel großen Sauerstoffverbrauch Körpertemperatur und Pulszahl steigen ungefähr linear mit dem Logarithmus der Dosis Thyroxin Thyroxindosen auf Abszisse wurden zweimal täglich bei schilddrüsenlosen Ratten injiziert — Aus W *Grab* (zusammenf Darst 1952) gezeichnet nach Werten von C P *Leblond* und H E *Hoff* Amer J Physiol *141* 32 (1944)

An der Wirkung der Schilddrüsenhormone sind nicht alle Organe in gleichem Ausmaß beteiligt Der Stoffwechsel in Leber Niere und Muskeln ist am meisten gestiegen in Gehirn Milz und Hoden am wenigsten Auch in den verschiedenen Muskeln ist der Stoffwechsel nicht gleichmäßig erhöht Schon normalerweise haben Augenmuskeln einen doppelt so großen Sauerstoffverbrauch als z B Zwerchfell und Rückenmuskeln Durch Thyroxin wird der Stoffwechsel in den äußeren Augenmuskeln nicht mehr nennenswert gesteigert da diese ja schon beim Ruhenden maximal tätig sind Sie sind daher gegen relative Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen besonders anfällig

Ein Urteil über den Gesamtstoffwechsel gewinnt die Klinik durch Bestimmung des Grundumsatzes den man auf Standardwerte bezieht Bei seiner klinischen Bewertung muß man aber immer bedenken daß der Grundumsatz eine Summe darstellt er setzt sich zusammen aus dem Sauerstoffverbrauch der rastlos tätigen Organe und dem Aufwand für Aktionsbereitschaft von Muskulatur und Nervensystem Damit erweist sich der Grundumsatz abhängig von der Basissekretion an Thyroxin Adrenalin und Nebennierenrindenhormonen Bei Stoffwechselerkrankungen brauchen nicht alle Summanden gleichmäßig verändert zu sein

Um motorische Unruhe bei den häufig erregten Kranken auszuschalten b nutzt man gern den Grundumsatzwert nach Vorbehandlung mit sedativen Mitteln da diese in den dabei üblichen Dosen den Stoffwechsel der Gewebe nicht herunterdrücken

Der Bedarf an Nahrungskalorien ist bei Überfunktion der Schilddrüse größer bei Unterfunktion kleiner als normal Unter Thyroxinwirkung werden die

werden etwa durch veränderte Durchlässigkeit von Membranen für Thyroxin oder auch durch andere Organverteilung oder veränderten Abbau des Thyroxin

Durch zukünftige Forschung wäre also erst noch zu klären auf welche verschiedenen Weisen die biologische Auswirkung der Schilddrüsenhormone für den Gesamtorganismus zustande kommt

VI Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf den Organismus

In diesem Abschnitt besprechen wir die Folgen ungenügender oder überschießender Versorgung der einzelnen Organsysteme mit Schilddrüsenhormonen. Wir beschränken uns dabei auf jene Tatsachen die für das Verständnis der pathologisch physiologischen Situation wichtig sind aus der sich ja die Krankheitssymptome ergeben. Daraus lassen sich dann die klinischen Indikationen und die Wirkungsweise der anzuwendenden Arzneimittel zwanglos ableiten

Alle Wirkungen der Schilddrüsenhormone lassen sich auf ihre fundamentale Aufgabe zurückführen chemische Energie für besonderen Bedarf frei verfügbar zu machen. An diese Fundamentalwirkung schließen sich sekundäre Wirkungen an die in den einzelnen Organen verschieden sind und sich auch in verschiedenem Grad für den Organismus auswirken

1 Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf Gesamtstoffwechsel, Energiebilanz und Wachstum

Mit steigenden Dosen Thyroxin wird die Verkoppelung zwischen Atmungskette und oxydativer Phosphorylierung zunehmend gelöst (S 39) so daß für die Synthese der benötigten Menge Adenosintriphosphorsäure mehr Verbrennungen ablaufen müssen als ohne Thyroxinzugabe. Damit steigt also mit zunehmenden Dosen Thyroxin der Sauerstoffverbrauch

In Abb 15 sieht man wie die Wirkung von Thyroxin linear mit dem Logarithmus seiner Dosis ansteigt gemessen an Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur und Pulszahl. Erhöhte Körpertemperatur und Pulszahl sind mit Zunahme der Verbrennungen immer verbunden wenn die Wärmeregulation etwas nachhinkt

Beim Gesunden sind nicht nur alle Organfunktionen untereinander verflochten sondern auch ihre Energiebilanz fügt sich optimal ineinander. Lebenswichtige biologische Aufgaben haben Vorrang vor weniger dringlichen Leistungen. Bei Interferenz gleichzeitiger Aufgaben wird immer die Tätigkeit der jeweils weniger wichtigen Organe eingeschränkt. Beim Gesunden ist die Durchblutung dem Tätigkeitsgrad der Organe immer so vorzüglich angepaßt daß der Kreislauf mit einem Minimum an Energieaufwand die verschieden beanspruchten Organe mit Blut versorgen kann

Bei der Hyperthyreose ist dagegen diese Kreislaufregulation gestört. Die sonst so strenge Korrelation von Stoffwechsel und Kreislauf, also die physiologische Ökonomie ist verlorengegangen. Die Kreislaufreserven werden bereits bei Muskelruhe beansprucht, die Leistungsfähigkeit ist vermindert, die Ermüdbarkeit erhöht. Für eine bestimmte Muskelarbeit wird mehr Sauerstoff verbraucht als beim Gesunden, die Erholungsphase muß verlängert werden. Wegen dieser fehlenden Korrelation zwischen Stoffwechsel und Kreislauf hat die Readsche Formel bei der Hyperthyreose keine Gültigkeit.

An der Wirkung der Schilddrüsenhormone sind nicht alle Organe in gleichem Ausmaß beteiligt. Der Stoffwechsel in Leber, Niere und Muskeln ist am meisten gestiegen, in Gehirn, Milz und Hoden am wenigsten. Auch in den verschiedenen Muskeln ist der Stoffwechsel nicht gleichmäßig erhöht. Schon normalerweise haben Augenmuskeln einen doppelt so großen Sauerstoffverbrauch als z. B. Zwerchfell und Rückenmuskeln. Durch Thyroxin wird der Stoffwechsel in den äußeren Augenmuskeln nicht mehr nennenswert gesteigert, da diese ja schon beim Ruhenden maximal tätig sind. Sie sind daher gegen relative Unterversorgung mit Schilddrüsenhormonen besonders anfällig.

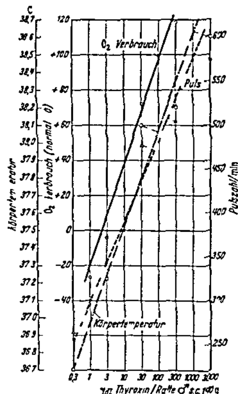


Abb. 15. Wirkung von Thyroxin auf Stoffwechsel großen Sauerstoffverbrauch, Körpertemperatur und Pulszahl steigen ungefähr linear mit dem Logarithmus der Dosis Thyroxin. Thyroxindosen auf Abszisse wurden zweimal täglich bei schilddrüsenlosen Ratten injiziert. — Aus W. *Grab* (zusammenf. Darst. 1952) gezeichnet nach Werten von C. P. *Leblond* und H. E. *Hoff*, Amer. J. Physiol. *141*, 32 (1944).

Ein Urteil über den Gesamtstoffwechsel gewinnt die Klinik durch Bestimmung des Grundumsatzes, den man auf Standardwerte bezieht. Bei seiner klinischen Bewertung muß man aber immer bedenken, daß der Grundumsatz eine Summe darstellt: er setzt sich zusammen aus dem Sauerstoffverbrauch der rastlos tätigen Organe und dem Aufwand für Aktionsbereitschaft von Muskulatur und Nervensystem. Damit erweist sich der Grundumsatz abhängig von der Basissekretion an Thyroxin, Adrenalin und Nebennierenrindenhormonen. Bei Stoffwechselerkrankungen brauchen nicht alle Summanden gleichmäßig verändert zu sein.

Um motorische Unruhe bei den häufig erregten Kranken auszuschalten, benutzt man gern den Grundumsatzwert nach Vorbehandlung mit sedativen Mitteln, da diese in den dabei üblichen Dosen den Stoffwechsel der Gewebe nicht herunterdrücken.

Der Bedarf an Nahrungskalorien ist bei Überfunktion der Schilddrüse größer, bei Unterfunktion kleiner als normal. Unter Thyroxinwirkung werden die

Nahrungskalorien vergeudet im wahren Sinn des Wortes verheizt Ihre stoffliche Ausnutzung ist geringer als beim Gesunden Der respiratorische Quotient von 0 8 bis 0 85 ist normal und zeigt an daß auch unter Thyroxinwirkung Kohlenhydrate Eiweiß und Fett anteilig wie in der Kost verwendet werden und keiner der 3 Grundnahrstoffe bevorzugt ist

Wachstum und Zellerneuerung grundlegende Leistungen des Lebendigen verlangen *immer erhohten Gesamtstoffwechsel* *Mitoserate und Wachstum werden* durch Schilddrusenhormone daher gefordert bei schilddrusenlosen Tieren findet man weniger Mitosen und die Mitosezyklen verlaufen langsamer Dies erklart die schlechte Wundheilung bei Hypothyreosen und die unterwertige Leistung aller Matritzengewebe die fur die Regeneration sorgen mussen (Knochenmark lymphatisches Gewebe Bildungsstatte fur Haare Nagel usw)

Diese wachstumsfördernde Wirkung der Schilddrusenhormone kommt nur zustande bei Induktion durch das (somatotrope) Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens[1] Hier zeigt sich eine wichtige physiologische Aufgabe der Schilddrusenhormone Sie mussen die notwendige Energie bereitstellen damit z B Hormone aus Hypophyse Nebennierenrinde und Keimdrusen wirksam werden konnen Schilddrusenhormone haben damit die Bedeutung des konditionierenden Hormons Sie liefern das energetische Kleingeld zur Deckung alltaglicher Auslagen an den peripheren Stellen des Bedarfs

Bei Hypothyreose im Kindesalter ist das Wachstum des gesamten Korpers gehemmt Am Skelett bilden sich keine Knochenkerne aus die Knorpelzonen verknochern nicht der Zahnwechsel ist verzogert

Bei Hyperthyreose im Jugendalter findet man umgekehrt vermehrtes Langenwachstum und vorzeitige Verkalkung der Epiphysenknorpel Bei Amphibienlarven beschleunigt Thyroxin schon in sehr geringen Konzentrationen die Metamorphose Wegen der Empfindlichkeit dieser Reaktion und ihrer Einfachheit werden Kaulquappen als Testobjekt zum Nachweis kleinster Mengen Schilddrusenhormon verwendet

Eine praktisch wichtige Folgerung des erhohten Gesamtstoffwechsels bei Hyperthyreosekranken ist ihre großere Empfindlichkeit gegenuber manchen Medikamenten z B Adrenalin und anderen sympathomimetischen Mitteln Digitalis Morphin die therapeutische Breite dieser Stoffe ist eingeengt Die Wirkung von Barbituraten ist abhangig vom Grundumsatz Je hoher der Stoffwechsel um so hoher die Reflexerregbarkeit und um so empfindlicher ist der Kranke gegenuber narkotischen Mitteln Dies gilt nur fur den durch Thyroxin angefachten Stoffwechsel da dabei auch die Sympathikuserregbarkeit gesteigert ist nicht aber etwa fur Stoffwechselsteigerungen durch andere Substanzen wie Dinitrophenol[3]

Andere Stoffe wie z B Acetonitril werden aber bei erhohtem Stoffwechsel besser vertragen und wahrscheinlich rascher abgebaut was man ebenfalls zur Auswertung von Schilddrusenhormonen herangezogen hat

---

[1] *Leblond* es (1955)
[2] *Guedel* (1936)
[3] *Pummel* es (1957)

2 Wirkung der Schilddrusenhormone auf den Stoffwechsel von Protein, Kohlenhydraten, Lipiden, Vitaminen und Fermenten

Der bei der Hyperthyreose erhohte Gesamtstoffwechsel beruht auf vermehrtem Umsatz aller Stoffwechselfaktoren also der Proteine Kohlenhydrate Lipide und ihrer zugehorigen Biokatalysatoren der Vitamine und Fermente

Fr v Muller entdeckte 1893 daß bei Hyperthyreosekranken Harnstoff und Kreatinin vermehrt im Harn ausgeschieden werden Harnstoff stammt aus dem gesteigerten Umsatz an Proteinen Kreatinin aus dem unokonomisch gewordenen Stoffwechselzyklus bei der Muskelkontraktion Qualitativ verlauft der Proteinabbau unter Thyroxinwirkung vollig normal nur beschleunigt Die Ausscheidung von Harnsaure und Aminostickstoff entspricht auch bei der Hyperthyreose etwa den Normwerten und zeigt daß Zellkerne und Proteinbestand im wesentlichen erhalten bleiben

Beim Myxodem findet man dagegen als Zeichen verlangsamten Proteinumsatzes die noch nicht vollig zur Harnsaure oxydierten Purinbasen (z B Adenin) im Harn die bei Thyroxinbehandlung sofort wieder verschwinden

Der Eiweißumsatz ist zu Beginn der Erkrankung betrachtlich erhoht (negative Stickstoffbilanz) spater nicht mehr so ausgepragt denn jetzt kann durch erhohte Kohlenhydrataufnahme der gesteigerte Kalorienbedarf wieder gedeckt und dadurch der Eiweißzerfall eingedämmt werden Mit Fettzufuhr durch die Kost gelingt dies aber nicht Dies wird verstandlich da die durch Thyroxin bewirkte Entkoppelung der Energieubertragung in der Korperzelle (S 39) zu einer plotzlich entstehenden Energielucke fuhrt so daß das nächstliegende Zellprotein verheizt werden muß die Kohlenhydrate der Zellen sind unzureichend Zellfette verbrennen wesentlich später

Der vermehrte Eiweißstoffwechsel braucht daher nicht immer parallel mit dem erhohten Grundumsatz zu gehen

Der Umsatz an Kohlenhydraten ist bei der Hyperthyreose ebenfalls betrachtlich erhoht Leber Herz und Skelettmuskel verarmen rasch an Glykogen das beschleunigt verzuckert und rasch verbraucht wird Je schwerer die Hyperthyreose um so weniger laßt sich (auch mit guten Glykogenbildnern) in der Leber Glykogen anreichern

Trotz des erhohten Umsatzes verlauft der Kohlenhydratstoffwechsel bei der Hyperthyreose qualitativ normal nur beschleunigt abnorme Intermediarprodukte sind bisher nicht bekannt geworden Bei Myxodem ist ganz entsprechend die Kohlenhydrattoleranz vermindert die Wirksamkeit des Insulin verstarkt da das Leberglykogen sich als schwerer angreifbar erweist

Auch Fett wird bei der Hyperthyreose vermehrt umgesetzt es wird ja schließlich ebenfalls verheizt Daher nimmt der Fettgehalt der Organe rasch ab Fett und Cholesterin im Blut werden vermindert Je mehr aber der Korper an Fett verloren hat um so starker außern sich die Wirkungen der Schilddrusenhormone Das Korpergewicht nimmt rasch ab wobei naturlich auch der starke Wasserverlust beim Einschmelzen des Depotfettes in Rechnung fallt

Nahrungskalorien vergeudet, im wahren Sinn des Wortes „verheizt". Ihre stoffliche Ausnutzung ist geringer als beim Gesunden. Der respiratorische Quotient von 0,8 bis 0,85 ist normal und zeigt an, daß auch unter Thyroxinwirkung Kohlenhydrate, Eiweiß und Fett anteilig wie in der Kost verwendet werden und keiner der 3 Grundnahrstoffe bevorzugt ist.

Wachstum und Zellerneuerung, grundlegende Leistungen des Lebendigen, verlangen immer erhöhten Gesamtstoffwechsel. Mitoserate und Wachstum werden durch Schilddrüsenhormone daher gefördert; bei schilddrüsenlosen Tieren findet man weniger Mitosen, und die Mitosezyklen verlaufen langsamer. Dies erklärt die schlechte Wundheilung bei Hypothyreosen und die unterwertige Leistung aller Matritzengewebe, die für die Regeneration sorgen müssen (Knochenmark, lymphatisches Gewebe, Bildungsstätte für Haare, Nägel usw.).

Diese wachstumsfördernde Wirkung der Schilddrüsenhormone kommt nur zustande bei Induktion durch das (somatotrope) Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens[1]. Hier zeigt sich eine wichtige physiologische Aufgabe der Schilddrüsenhormone. Sie müssen die notwendige Energie bereitstellen, damit z. B. Hormone aus Hypophyse, Nebennierenrinde und Keimdrüsen wirksam werden können. Schilddrüsenhormone haben damit die Bedeutung des „konditionierenden" Hormons. Sie liefern das „energetische Kleingeld" zur Deckung alltäglicher Auslagen an den peripheren Stellen des Bedarfs.

Bei Hypothyreose im Kindesalter ist das Wachstum des gesamten Körpers gehemmt. Am Skelett bilden sich keine Knochenkerne aus, die Knorpelzonen verknöchern nicht, der Zahnwechsel ist verzögert.

Bei Hyperthyreose im Jugendalter findet man umgekehrt vermehrtes Längenwachstum und vorzeitige Verkalkung der Epiphysenknorpel. Bei Amphibienlarven beschleunigt Thyroxin schon in sehr geringen Konzentrationen die Metamorphose. Wegen der Empfindlichkeit dieser Reaktion und ihrer Einfachheit werden Kaulquappen als Testobjekt zum Nachweis kleinster Mengen Schilddrüsenhormon verwendet.

Eine praktisch wichtige Folgerung des erhöhten Gesamtstoffwechsels bei Hyperthyreosekranken ist ihre größere Empfindlichkeit gegenüber manchen Medikamenten, z. B. Adrenalin und anderen sympathomimetischen Mitteln, Digitalis, Morphin; die therapeutische Breite dieser Stoffe ist eingeengt. Die Wirkung von Barbituraten ist abhängig vom Grundumsatz. Je höher der Stoffwechsel, um so höher die Reflexerregbarkeit und um so empfindlicher ist der Kranke gegenüber narkotischen Mitteln. Dies gilt nur für den durch Thyroxin angefachten Stoffwechsel, da dabei auch die Sympathikuserregbarkeit gesteigert ist, nicht aber etwa für Stoffwechselsteigerungen durch andere Substanzen wie Dinitrophenol[3].

Andere Stoffe wie z. B. Acetonitril werden aber bei erhöhtem Stoffwechsel besser vertragen und wahrscheinlich rascher abgebaut, was man ebenfalls zur Auswertung von Schilddrüsenhormonen herangezogen hat.

[1] *Leblond* es (19[illegible])
[2] *Guedel* (1936)
[3] *Rummel* es (1957)

Vitamin E ist wesentliches Glied im Arbeitsstoffwechsel des Skelettmuskels. Bei der Hyperthyreose ist der Muskelstoffwechsel unökonomisch geworden, und die Ausscheidung von Kreatin im Harn ist erhöht. Zugabe von Vitamin E verhindert dies; es wirkt sogar noch am isolierten Muskel sauerstoffsparend, nicht aber an Leberschnitten oder Blutkörperchen. Hyperthyreose führt also zu einem Defizit an Vitamin E, das beim Muskel besonders deutlich wird.

3. Einfluß der Schilddrüse auf Wasser- und Mineralhaushalt

Bei der Hypothyreose ist die Wasserausscheidung durch die Niere verzögert, die Resorption von Ringerlösung aus einer Hautquaddel verlangsamt. Der Körper neigt zu Retention von Wasser, besonders unter der Haut. Schilddrüsenhormon wirkt entquellend auf die Gewebe, der Wassergehalt des Blutes nimmt zu, und die Ausscheidung durch Haut und Lunge steigt wieder auf normale Werte an. Beim Myxödem sind in die Hautgewebe Mukoproteine mit beträchtlichen Mengen Wasser eingelagert, die durch Behandlung mit Thyroxin wieder verschwinden. Diese Wirkung ist sehr spezifisch für Thyroxin; andern stoffwechselsteigernden Mitteln (wie z. B. Dinitrophenol) fehlt sie.

Überfunktion der Schilddrüse steigert den Umsatz an Wasser; die Haut ist immer feucht. Plötzliche Gewichtsstürze beruhen auf übermäßigen Wasserverlusten durch die Niere. Stofflich ist der Harn normal, selten Glykosurie. Lokale Retention von Wasser führt zu retrobulbärem Ödem in der Orbita mit Exophthalmus. Auch die äußeren Augenmuskeln haben erhöhten Wassergehalt, der dann Anlaß zu den klassischen Augensymptomen des Basedow wird.

Bei der Hypothyreose werden mit dem Wasser auch Mineralstoffe retiniert; die Ausscheidung von Natrium und vor allem Kalzium ist vermindert. Im Blutserum dagegen ist der Natriumgehalt bei Myxödem ähnlich niedrig wie bei Nebenniereninsuffizienz. Umgekehrt wird bei Hyperthyreose vermehrt Kochsalz und vor allem Kalzium durch den Harn ausgeschieden, und dieser Verlust kann bis zur Osteoporose der Knochen führen[1]. Da beim erhöhten Stoffwechsel im Fieber oder bei Leukämie diese Kalziumausschwemmung fehlt, ist sie bisher noch nicht zu erklären.

Der Kaliumgehalt im Serum ist bei Schilddrüsenerkrankungen nicht nennenswert verändert; innerhalb der Erythrozyten steigt er dagegen direkt proportional mit dem Grundumsatz.

Schon physiologisch ist der Kaliumgehalt in den Zellen höher als in der Gewebsflüssigkeit, und zur Erhaltung dieses Überschusses muß der Zellmembran Energie zugeführt werden. Offensichtlich ist bei der Hyperthyreose mehr Energie verfügbar, um die Erythrozytenmembran zu polarisieren, so daß als Folge davon der Kaliumgehalt in ihrem Innern ansteigen kann.

Da für die Wirkungen der Schilddrüsenhormone das System der eisenhaltigen Atmungsfermente notwendig ist, kann Eisenmangel den Sauerstoffverbrauch bei

---

[1] *Demole* (1954a)

Schilddrüsenhormone sind als Entfettungsmittel unzweckmäßig, denn man opfert dabei wertvolles Körpereiweiß; schont man aber seinen Eiweißbestand, so zwingt man den Kranken, vermehrt Kohlenhydrate aufzunehmen. Eine Abmagerung der Fettleibigen unter der Wirkung der Schilddrüsenhormone beruht daher fast nur auf erhöhter Wärmeabgabe durch die Haut und auf verstärkter Peristaltik, die aber auch mit anderen Mitteln als gerade Schilddrüsenhormonen zu erzielen sind.

Bei der Hypothyreose ist das Blut reicher an Fett und Cholesterin, das Depotfett im Körper nimmt zu, nie aber entsteht eine Fettsucht.

Neuere Untersuchungen mit einer Wasserstoffmarkierung der Intermediärprodukte durch D_2O (schweres Wasser) ergaben, daß alle Körperbausteine bei der Hyperthyreose rascher umgesetzt werden: Glykogen, Protein, Fettsäuren und Sterine.

Die Rangordnung der Organe[1], die ihre Eiweiß- und Fettreserven opfern müssen, um lebenswichtige andere Organe zu erhalten, steht unter dem Einfluß von Schilddrüse und Nebennieren. Die Schilddrüse ist letztlich für die Mobilisierung des Proteins aus der Muskulatur verantwortlich, die als größtes Organ im Körper auch am ergiebigsten ist (S. 8).

Mit Ausnahme der Entkoppelung zwischen Atmungskette und Phosphorylierung werden Fermentumsetzungen[2, 3] in vitro durch Schilddrüsenhormone nicht beeinflußt. In vivo dagegen werden viele Fermentwirkungen durch Schilddrüsenhormone sekundär verändert. Fehlt die Schilddrüse, so nimmt die Konzentration wichtiger Fermente des Serums ab, auf Zugabe von Thyreoideahormonen wird dieser Bestand wieder aufgefüllt.

Praktisch wichtiger als diese Änderungen im Fermenthaushalt sind die Änderungen im Vitaminbestand.

Alle Vitamine greifen ja in grundlegende Stoffwechselvorgänge ein, finden sich daher in jeder lebenden Zelle und werden bei den thyreogen beschleunigten Umsetzungen rascher verbraucht, als sie nachgeliefert werden können: der Vitamingehalt in den Zellen nimmt ab.

Vitamine verhalten sich aus mehreren Gründen anders als anorganische Katalysatoren und werden bei den Stoffwechselumsetzungen zum Teil verbraucht, der Vitaminbedarf nimmt daher mit erhöhtem Kalorienverbrauch zu. Vitaminwerte für Gesunde bei verschiedenster Stoffwechselintensität enthält die Tabelle der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

In Tierversuchen nehmen in Muskeln, Leber, Herz und Gehirn die Bestände an Thiamin und Cocarboxylase um je 10 %, an Laktoflavin um 11 bis 70 % ab; große Verluste an den Vitaminen C, A und D sind nachgewiesen. Infolge des Vitamindefizits müssen verschiedene Stoffwechselumsetzungen unökonomischer ablaufen. Hyperthyreose verstärkt die Mangelerscheinungen bei den Vitaminen A, D und E, wahrscheinlich auch wegen der Einschmelzung physiologischer Fettspeicher, die Vitamindepots darstellen. Durch Zugabe von Thiamin, Laktoflavin, Pyridoxin und Pantothensäure ließen sich die Gewichtsabnahme und die erhöhten Grundumsätze unter experimenteller Thyroxinwirkung erheblich vermindern.

Pantothensäure[4] und p-Aminobenzoesäure[5, 6] haben nicht nur Vitaminfunktion, sondern auch noch antithyreoidale Wirkungen (S. 107/8).

---

1 *White* es. (1947)
2 *Rawson* es. (zusammenfassende Darstellung 1955)
3 *Barker* (zusammenfassende Darstellung 1951)
4 *Abelin* (1946)
5 *Taurog* es. (1945)
6 *Berman* (1945)

Adrenalin senkt den Cholesteringehalt im Serum und steigert die Kreatinausscheidung im Harn von Meerschweinchen. Bestimmt man die Schwellenkonzentration von Adrenalin z. B. für diese beiden Reaktionen, so erkennt man, daß durch Vorbehandlung mit steigenden Dosen Thyroxin die Schwellendosis Adrenalin immer mehr abnimmt, und zwar mit exponentieller Gesetzmäßigkeit. Dies läßt sich im Diagramm mit logarithmischer Abszisse als gerade Linie darstellen (Abb. 16).

Die Dosenbeziehungen zwischen Thyroxin und Adrenalin sind so gesetzmäßig, daß man 0,1 bis 0,3 γ Thyroxin spezifisch nachweisen kann[1].

Auch schilddrüsenlose Tiere können zwar über eine Aktivierung der Nebennierenrinde[2, 3] Stoffwechsel und Wärmebildung noch steigern, aber sehr unökonomisch. Erst Thyroxinzugabe stellt die optimale Ökonomie wieder her. Schilddrüse und Nebennieren müssen sich also gegenseitig ergänzen. Die Verlagerung der Hauptlast bei der Kälteabwehr von der Nebenniere auf die Schilddrüse wird durch korrelative Umsteuerung in der Hypophyse vermittelt. Für längere Kältebelastung ist die Schilddrüse also unentbehrlich.

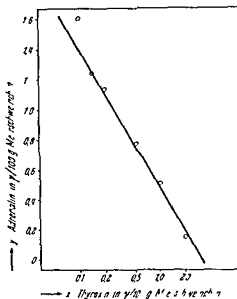


Abb. 16

Sensibilisierung für Adrenalinwirkungen beim Meerschweinchen durch vorherige Gabe von Thyroxin. Bei steigenden Thyroxindosen nimmt die Schwellendosis Adrenalin exponentiell ab (vgl. Text S. 49). — Aus B. *Grab* (zusammenfassende Darstellung 195?) gezeichnet nach den Werten von *J. Comsa* (1946)

Infolge der Sensibilisierung für die Adrenalinwirkung durch Thyroxin kommt es zu Muskelzittern und zu Hyperkinese, so daß beim Normalen der Gesamtumsatz unter der Kälteeinwirkung auf das 3fache ansteigt und die Körpertemperatur hoch gehalten werden kann. Beim Hypothyreoten, der für Adrenalin nicht sensibilisiert ist, fehlt diese zusätzliche Wärmebildung; seine Körpertemperatur sinkt daher ab.

Die gesteigerte Wärmebildung durch Adrenalin setzt sofort ein, während Schilddrüsenhormone erst nach vielen Stunden wirken. Während dieser Zeit muß sich erst TRIAC bzw. Thyroxamin bilden, die ihrerseits dann den Stoffwechsel direkt bzw. durch Vermittlung von Adrenalin steigern. Schilddrüsenhormone wirken also indirekt. Da TRIAC die Atmungskette entkoppelt, Adrenalin dagegen nicht, muß man annehmen, daß beide Stoffe ganz verschiedene Mechanismen zur Stoffwechselsteigerung benutzen.

Die Mitwirkung der Schilddrüse bei der Abwehr gegen Kälte ist gesichert, bei der Abwehr übermäßiger Wärmebelastung dagegen noch umstritten.

Comsa (1946/47)
Friedman es (1955)
Hoffmann es (1948)

einer Hyperthyreose limitieren; der Sauerstoffverbrauch steigt in solchen Fällen auf Eisenzugabe an[1].

Der Kupfergehalt im Serum ist dem Grad der Schilddrüsenaktivität proportional. Bei Euthyreoten beträgt er 110 γ%, sinkt bei Hypothyreose auf 77 γ% und steigt bei der Hyperthyreose auf 230 γ%. Dieser interessante Befund wird mit den kupferhaltigen Oxydationsfermenten in Serum und Geweben in Zusammenhang gebracht.

4. Einfluß der Schilddrüse auf Wärmehaushalt und Körpertemperatur

Gesteigerte Verbrennungen führen zu vermehrter Wärmebildung im Körper, die zu erhöhter Körpertemperatur führen müßte, wenn nicht gleichzeitig die Wärmeabgabe gesteigert wäre. Tatsächlich wird durch die physikalische Wärmeregulation bei der Hyperthyreose die Wärmeabgabe durch übernormal warme Haut und leichtes Schwitzen verstärkt. Trotzdem ist die Körpertemperatur dabei manchmal noch um 0,5 bis 1° höher als normal, die physikalische Wärmeregulation also nicht mehr ausreichend. Kranke mit Hyperthyreose frieren nicht.

Bei Myxödem ist umgekehrt die Haut kühl und trocken, die Wärmeabgabe vermindert und trotzdem ist die Körpertemperatur um 0,5° niedriger als beim Euthyreoten.

Man erkennt also, daß der Organismus auch bei Erkrankungen der Schilddrüse noch versucht, eine geordnete Wärmebilanz aufrechtzuerhalten. Ist aber die Leistungsfähigkeit der physikalischen Wärmeregulation erschöpft und müßte die Wärmebildung eingeschränkt oder verstärkt werden, so versagt bei Schilddrüsenerkrankungen diese chemische Wärmeregulation, da hierbei der Schilddrüse eine Hauptaufgabe zukommt. Bei lang einwirkender Kälte wird die Aktivität der gesunden Schilddrüse erhöht und die Wärmebildung dadurch gesteigert, umgekehrt wird im tropischen Klima die Schilddrüsensekretion eingeschränkt und die Wärmebildung dadurch gedrosselt. Basedowerkrankungen sind in den Tropen wesentlich seltener als in den gemäßigten Zonen, bei afrikanischen Eingeborenen so gut wie unbekannt[3].

Bei tagelanger Kälteeinwirkung ist die Schilddrüse stärker tätig[4], der Grundumsatz steigt um 10 bis 15 %[5], das eiweißgebundene Jod im Serum steigt an die obere Grenze der Norm[6]. Bei längerer Kälteeinwirkung kommt noch etwas Zweites hinzu. Schilddrüsenhormone sensibilisieren die Zellen für die Wirkung des Adrenalins, das durch Mobilisierung und Verbrennung von Zucker zur Wärmebildung beiträgt. Diese kalorigene Wirkung des Adrenalins wird durch Thyroxin auf das 2,5fache gesteigert. Thyroxin wirkt dabei sehr spezifisch, Dinitrophenol sensibilisiert nämlich nicht für Adrenalin.

---

[1] *Lederer* (1950).
[2] *Hettche* (zusammenfassende Darstellung S. 63, 1954).
[3] *Horing* (1953).
[4] *Woods* cs. (1956).
[5] *Tepperman* cs. (1943).
[6] *Kassenaar* cs. (1956).

Die innige Nervenversorgung der Schilddruse weist darauf hin daß eine subtile und rasch wirksame nervose Steuerung ihrer Funktion moglich ist[1] Ob sie unter normalen oder unter krankhaften Umstanden aber neben der hormonellen Regulation eine wesentliche Bedeutung hat ist bisher nicht bekannt aber auch kaum untersucht (vgl S 64)

Zu 3 Eine umfassende und nachdruckliche Steuerung der Schilddruse erfolgt durch humorale Korrelationen Sie kann sich dadurch auch einem stark wechselnden Bedarf der Peripherie an Schilddrusenhormonen anpassen die Regulationsbreite ist also betrachtlich

Schon bei der Darlegung des Jodstoffwechsels wurde erwahnt daß Leber Niere und Intermediarstoffwechsel der Korperzelle selbst einen modulierenden Einfluß darauf haben in welchem Ausmaß Schilddrusenhormone in den peripheren Korperzellen wirksam werden Die *Leber* kann das ihr zufließende Thyroxin aktivieren speichern im enterohepatischen Kreislauf festlegen und schließlich inaktivieren (siehe S 32) Die *Niere* ist zu entsprechenden Leistungen befahigt Sie kann Jodid ausscheiden oder in die Schilddruse zuruckl reisen lassen Im *Intermediarstoffwechsel* werden erst die Wirkformen gebildet oder Thyroxin dejodiert abhangig vom Aktivitatsgrad der Schilddruse Durch all diese Vorgange wird die Wirkung der im Blut kreisenden Hormone abgewandelt Daraus ergibt sich daß die Gesamtwirkung der Schilddrusenstoffe abhangt nicht nur von ihrer Menge im Blut sondern auch von den Wirkungsbedingungen in der Korperperipherie Da die Intensitat des peripheren Stoffwechsels ihrerseits wieder Ruckwirkungen auf Zentralstellen hat von denen die Schilddruse abhangig ist wird letztlich wieder die Schilddruse beeinflußt und ihre Aktivitat gelenkt

Biologisch ubergeordnetes humorales Steuerungsorgan fur die Schilddruse ist der Hypophysenvorderlappen Zwischen Ovar und Nebennieren einerseits und Schilddruse andererseits bestehen klinisch wichtige Wechselbeziehungen die eine gegenseitige Abhangigkeit in der Funktion dieser Drusen zeigen aber keinen eigentlichen Steuerungsmechanismus erkennen lassen

Die Stellung der Schilddruse im Spiel endokriner Korrelationen sei nachstehend kurz besprochen

b) Hypophysenvorderlappen und Schilddruse

Vorderlappen der Hypophyse und Schilddruse stehen in standiger Wechselbeziehung auch noch bei den meisten Schilddrusenerkrankungen Vermittler ist das Blutserum in dem Thyreotropin aus der Hypophyse die zentrifugale und Schilddrusenhormone die zentripetale Verbindung zwischen beiden Drusen herstellen Wir erkennen also einen vollstandigen Funktionskreis d h eine in sich geschlossene Kette kausaler Abhangigkeit die die Voraussetzung ist fur einen einfachen Reglermechanismus Wir nennen ihn kurz den Reglerkreis

Die Schilddruse wirkt durch die Menge des ausgeschutteten Thyroxins letztlich auf sich selbst zuruck (= Ruckkoppelung = feed back mechanism) wobei Hypothalamus Hypophyse und thyreotropes Hormon zwischengeschaltet sind

[1] Rittig (1955)

Man weiß schon lange, daß schilddrüsenlose Meerschweinchen und Kaninchen ihre Körpertemperatur bei Überwärmung schlecht regulieren können[1]. Diese Fähigkeit wird aber wieder gewonnen durch Injektion jodarmer Lipoidextrakte aus Schilddrüse, die Thermothyrin A und B enthalten (Kühlfaktoren von *Mansfeld*)[2]. Thermothyrine sind nur im Sommer oder bei warm gehaltenen Tieren in der Schilddrüse nachweisbar; diese Tiere sind dabei gegenüber Thyroxin 3mal weniger empfindlich als nicht warm gehaltene Tiere. Die im Zusammenhang mit diesen Wirkungen[3, 4] auftretenden Fragen verdienen eine intensivere Bearbeitung.

5. Auswirkungen der Schilddrüse im endokrinen System. Regulierung der Schilddrüsentätigkeit

a) Allgemeines

Die Schilddrüse greift universell in den Stoffwechsel des Körpers ein, und dies zwingt den Organismus, die Menge an Schilddrüsenhormonen, die wirksam werden, sorgfältig zu überwachen. Die Tätigkeit der Schilddrüse wird durch mehrere biologische Mechanismen beeinflußt, von denen einige so empfindlich und so spezifisch wirksam sind, daß sie sich für eine Steuerung der Schilddrüsenaktivität eignen. Solche Einrichtungen zur Steuerung sind:

1. Selbststeuerung durch Jodide,
2. Beeinflussung durch das sympathische Nervensystem und
3. Steuerung durch humorale Korrelationen.

Zu 1. Bei der Diskussion der Biogenese (s. S. 21) war erörtert worden, daß große Mengen Jodide die Fließbandproduktion der Schilddrüsenhormone hemmen, da in der Kette der Reaktionsstufen ein Glied überlistet wird und dadurch der normale Fluß ins Stocken gerät. Diese Selbsthemmung löst sich erst wieder, wenn die Jodide im Serum zur Norm abgesunken sind. Anflutendes Jodid, Hormonbildung und Hormonverbrauch halten sich dadurch ungefähr die Waage (homöostatisches Gleichgewicht). Dieser Mechanismus zur Lenkung der Schilddrüsenfunktion ist bemerkenswert stabil. Er wird nicht gestört durch Fieber, krankhafte Situationen usw. und ist auch noch unter pathologischen Umständen wirksam. Er kann daher bei der Jodbehandlung des Basedow ausgenutzt werden.

Zu 2. Obwohl die Schilddrüse ein sehr dichtes Geflecht aller Arten von Nerven besitzt, haben wir kaum Beweise dafür, daß ihre physiologische Funktion von Nervenimpulsen abhängig wäre oder gar gesteuert würde.

Bisher liegen nur einige hinweisende Indizien vor, die aber alle unter Bedingungen erhoben wurden, die außerhalb des physiologischen Bereiches liegen. Nur bei intensiver und häufiger Reizung des Halssympathikus etwa nach Anastomosen mit dem Phrenikus kam es zur Mehrausschüttung von Jod[5]. Elektroschock erhöht beim Menschen schon nach wenigen Minuten das proteingebundene Jod im Serum[6]. Nach Entnervung der Schilddrüse ist die gesamte Wärmebildung des Körpers vermindert. Injiziertes Adrenalin ist aber immer noch auf die Mitwirkung der Hypophyse angewiesen. Weder Adrenalin oder Noradrenalin noch Azetylcholin führten nach Injektion zu einer anhaltenden Steigerung der Schilddrüsenaktivität.

---

[1] *Plaut* es. (1922)
[2] *Mansfeld* (1946)
[3] *Mehes* (1950)
[4] *Berde* (1951)
[5] *Sturm* es. (1956)
[6] *Nemeth* (1958)

unter physiologischen Bedingungen Man nimmt an daß die Regulation anderer endokriner Organe nach einem mit der Schilddruse vergleichbaren Prinzip vor sich geht

Das Schema der Abb 17 ist gegenuber der Wirklichkeit etwas vereinfacht Der ganze enterohepatische Kreislauf ist weggelassen Auch die Aktivierung und Inaktivierung der Schilddrusenhormone in Leber und Peripherie blieben unberucksichtigt Pathologische Um stände sind nur gelegentlich in Betracht gezogen

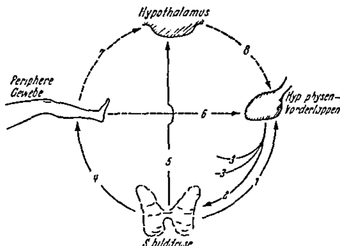


Abb 17

Funktionskreise fur die Steuerung der Schilddrusentätigkeit Experimentell gesicherte Bahnen sind durch ausgezogene Linien dargestellt hypothetische (nur durch Indizien belegte) Bah nen durch punktierte Linien

Aus der Abb 17 erkennt man daß der klassische Reglerkreis sich auf den Bahnen 1 und 2 abspielt Die Schilddruse kann aber auch auf andern Funktions kreisen auf sich selbst zuruckwirken Solche immer weitergezogenen Kreise ver laufen z B auf den Bahnen 4–6–2 5–8–2 und 4–7–8–2

Zu 1 Die funktionelle Verknupfung zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddruse ist durch viele Befunde gesichert und spielt sich auf den Bahnen 1 und 2 also im klassischen Reglerkreis ab Die s c Inj ktion von 80 γ Thyroxin z B beim Kaninchen hemmt schon innerhalb 2 Stunden die Schilddrusenfunktion[1] Die Steuerung uber diesen kleinen Kreis erfolgt rasch und ist hochempfindlich Daß die Hypophyse unmittelbar durch Thyroxin beeinflußt werden kann und dadurch die Schilddrusenfunktion hemmt erkennt man aus drei uberzeugenden Befunden Die Injektion von Thyroxin direkt in den Hypophysenvorderlappen bei Kaninchen hemmt deren S hilddrusenfunktion[3] Das ins Auge uberpflanzte Hypophysen gewebe reagiert noch auf Thyroxin und h mmt seinerseits die Schilddruse obwohl Blut und Nervenversorgung dieser Augenhypophyse keine direkte Verbindung mehr mit dem Hypo thalamus haben Von allen Verwandten des Thyroxins reichert sich im Vorderlappen Tri jodthyronin weitaus am starksten an und erreicht ein Drittel des Gehaltes im Hinterlappen

Zu 2 Die Wirkungen des thyreotropen Hormons auf die Schilddruse sind auf S 56 aus fuhrlich geschildert Die Aktivitaten von Hypophysenvorderlappen und Schilddruse halten

Brown Grant (1957)
Euler ea (1956)
Euler ea (1956a)
[4] *Scow* ea (1955)
[5] *Courrier* (1957)

Die Konzentration an Schilddrüsenhormon im Blut spielt die Rolle des Fühlhebels in der Reglertechnik (Kybernetik), auf dessen Ausschläge schließlich die Zellen des Vorderlappens reagieren.

Viele biologische Regler sprechen nicht nur auf statische Abweichungen des Ist-Wertes vom Soll-Wert an, sondern auf die Geschwindigkeit, mit der sich die Regelgröße ändert, d. h. auf den Vorgang der Konzentrationsänderung[1]. Wenn nämlich der signalgebende Reiz von der Geschwindigkeit eines Vorgangs ausgelöst wird, kann der Regler sogar in die Zukunft extrapolieren und wird damit zum „Vorfühlregler". Rasche Änderung der Regelgröße stellt also eine Vorwarnung dar, und daher können frühzeitig Gegenmaßnahmen veranlaßt werden.

Wir stellen die Schilddrüse in den Mittelpunkt unserer Betrachtung und untersuchen die Frage: *Durch welche Stoffe und auf welche Bahnen wirkt sie letztlich auf ihre eigene Funktion zurück?*

Diese humorale Steuerung der Schilddrüse und die wichtigsten Zwischeninstanzen dabei sind in Abb. 17 skizziert. In Tabelle 3 sind den anatomischen Bahnen der Impulse die auf dem jeweiligen Wegstück wirksamen Überträgerstoffe zugeordnet. Die wichtigsten Befunde, die Art und Weg der Impulse belegen, sind in den Anmerkungen 1 bis 8 zusammengestellt (s. S. 53—55).

Tabelle 3

Verbindungen in den Funktionskreisen der Schilddrüse

Bahn Nr.	Bahn von	nach	Anatomische Bahnen	Überträgerstoff
1	Schilddrüse	Hypophysenvorderlappen	Blutbahn	Thyroxin
2	*Hypophysenvorderlappen*	*Schilddrüse*	*Blutbahn*	*thyreotropes Hormon*
3	Hypophysenvorderlappen	Peripherie	Blutbahn	thyreotropes Hormon
4	Schilddrüse	Peripherie	Blutbahn	Thyroxin Trijodthyronin
5	Schilddrüse	Hypothalamus	Blutbahn	Thyroxin, Trijodthyronin und andere jodhaltige Metaboliten
6	Peripherie	Hypophysenvorderlappen	Blutbahn? nervöse Verbindung?	jodhaltige Metaboliten? jodfreie Metaboliten?
7	Peripherie	Hypothalamus	Blutbahn? nervöse Verbindung?	jodfreie Metaboliten? jodhaltige Metaboliten?
8	Hypothalamus	Hypophysenvorderlappen	Hypophysenstiel? Halssympathikus humorale Vermittlung? Pfortadersystem der Hypophyse	unbekannt

Die humorale Steuerung der Schilddrüse ist häufig und eingehend untersucht worden, da dieses Organ dafür besonders günstige Bedingungen bietet. Es liegt oberflächlich, und radioaktive Methodik und pharmakologische Analyse erfassen auch rasche Änderungen in ihrer Tätigkeit.

[1] *Wagner* (1955)

der Peripherie wirksam gewordenen Thyroxins die über die Aktivität der peripheren De jodierung Kunde geben[1]

Daß Peripherie und Hypophyse unmittelbar miteinander funktionell verknüpft sind muß man daraus entnehmen daß auch bei Ausfall des Hypothalamus oder der Verbindungen 7 und 8 sich die Schilddrüsenfunktion noch den Bedürfnissen des Korpers anpaßt wenn auch verzögert und in geringerem Ausmaß Durch diese letztere Beobachtung ist eine nervose Verbindung zwischen Peripherie und Hypophyse unwahrscheinlich geworden

Zu 7 Für die zentripetale Bahn 7 ist z Zt noch unbekannt ob diese funktionelle Verknüpfung durch eine nervose Verbindung oder durch die Blutbahn erfolgt Die Verhältnisse liegen ganz analog wie bei der Bahn 6 und die wirksam werdenden Überträgerstoffe sind wahrscheinlich die gleichen Man konnte vielleicht annehmen daß die jodhaltigen Metaboliten mehr auf der Bahn 6 die jodfreien Metaboliten mehr auf der Bahn 7 wirksam werden

Zu 8 Für diese zentrifugale Bahn ist trotz vieler Bemühungen der anatomische Weg zur Zeit noch unbekannt Es sind sowohl nervose Verbindungen durch den Hypophysenstiel[2] in Betracht zu ziehen als auch der Weg über den Halssympathikus und den Gefäßplexus zum Vorderlappen oder endlich auch eine humorale Übertragung von Wirkstoffen über das Pfortadersystem der Hypophyse

Die tatsächliche Verknüpfung von Zwischenhirn mit der thyreotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens ist durch viele Befunde gesichert Einige davon seien hier genannt

Elektrische Reizung des Hypothalamus (Tuber cinereum) hemmt die Schilddrüsentätigkeit bei nebennierenlosen Kaninchen wird sie dagegen gesteigert da die auf den Hypothalamusreiz hin erfolgende Ausschüttung von Adrenalin oder Cortison wegfällt[3]

Bei Schädigung des Thalamus oder Durchtrennung des Hypophysenstiels reagieren Ratten nur mehr schlecht auf strumigene Stoffe d h sinkender Thyroxingehalt hat keine Thyreotropinausschüttung mehr zur Folge Bei durchtrenntem Hypophysenstiel reagieren die Tiere auch nicht mehr auf einen kurzen Kältereiz mit Aktivierung der Schilddrüse[3]

Bei länger einwirkender Kälte dagegen paßt sich die Schilddrüse den Forderungen der Korperperipherie nach erhöhter Wärmebildung an weil sie ihre fordernden Impulse auf der Bahn 6 bekommt auf der die Konzentration an PBJ und an jodfreien Metaboliten abgesunken ist

Überschaut man das ganze System der Kreise auf denen die Schilddrüse letzt lich auf sich selbst zurückwirkt so ergibt sich daß der Kreis 4—6—2 und der Kreis 4—7—8—2 synergistisch wirken Der direkten Strecke 6 ist nämlich die Strecke 7 — Hypothalamus — 8 parallelgeschaltet Man hat den Eindruck daß die Bahn 7—8 nur bei besonderer Beanspruchung mitbenutzt wird gewissermaßen um Stoßbelastungen abzufangen

Am Hypothalamus verknüpfen sich auch die Einflüsse von Östrogenen und Corticoiden mit der Steuerung der Schilddrüsenfunktion Östrogene und Corticoide hemmen die Thyreotropinsekretion und drosseln damit die Schilddrüsentätigkeit Diese Östrogenwirkung fällt aus wenn der Hypophysenstiel durchtrennt ist nicht dagegen die der Corticoide[4]

Die vorstehend aufgeführten Punkte kennzeichnen in Umrissen die Wirkungsweise der humoralen Steuerung der Schilddrüsenfunktion Wenn wir die Wirkungsweise von Arzneimitteln besprechen haben wir mehrfach auf diesen Mechanismus des Reglerkreises zurückzukommen

[1] *Maclagan* es (1957)
[2] *Uotila* (1940)
[3] *Harris* es (1957)
[4] *Brown Grant* (1957)

sich beim Gesunden immer die Waage und dieses Gleichgewicht wird erst durch Ausfall einer der Drüsen endgültig gestört. Damit der Reglerkreis funktionieren kann, ist eine Mindestsekretion an Thyroxin Voraussetzung.

Der klassische Reglerkreis spricht empfindlicher auf *steigende* oder *fallende* Konzentrationen als auf die Absolutwerte von Thyroxin bzw. Thyreotropin im Serum an. Er erweist sich damit als Vorfühlregler.

Natürlich kann die Schilddrüse Thyreotropin inaktivieren, damit ihre Zellen für einen neuen Thyreotropinreiz wieder ansprechbar werden, ganz analog wie beim Nerven Depolarisation und Repolarisation sich folgen müssen, damit wieder eine neue Erregung zustande kommen kann.

Zu 3. Diese Bahn soll andeuten, daß Thyreotropin beim erhöhten Stoffwechsel auch in der Peripherie inaktiviert wird, so daß seine Konzentration rasch sinkt und damit seine anregende Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion wieder nachläßt. Wenn auch beim hypophysenlosen Tier durch Thyroxingabe die Wirkung arzneilichen Thyreotropins unterdrückt werden kann, *so widerspricht das dem Arbeitsprinzip des Reglerkreises durchaus nicht*, denn Thyreotropin wird ja bei dem durch Thyroxin gesteigerten Stoffwechsel in der Peripherie inaktiviert.

Zu 4. Auf dieser Bahn wirken Thyroxin und Trijodthyronin entweder unmittelbar oder nach Durchlaufen des enterohepatischen Kreislaufs auf die peripheren Zellen ein. Die dabei zwischengeschaltete Leber kann eine aktivierende (vgl. S. 32: Umwandlung von Thyroxin in Trijodthyronin) und inaktivierende (vgl. S. 33: Dejodierung oder an der Seitenkette abbauende) Funktion ausüben. Die in der Peripherie entstehenden Metaboliten des Thyroxins werden durch den Blutkreislauf immer neu verteilt, bis sie zu Jodid abgebaut ausgeschieden werden oder in die Schilddrüse zurückkehren.

Zu 5. Auf dieser zentripetalen Bahn kann man markiertes Thyroxin und ganz besonders Trijodthyronin b (Abb. 8) bis ins Tuber cinereum des Hypothalamus verfolgen, wo es sich vorübergehend anreichert und die dortigen Zellen beeinflußt. Injiziert man dagegen Thyroxin direkt in den Hypothalamus von Kaninchen, so wird deren Schilddrüsenfunktion nicht beeinflußt. Die Anreicherung von Thyroxin im Hypothalamus beobachtet man nämlich nur bei unphysiologisch hohen Dosen, und man gewinnt daraus den Eindruck, daß der Hypothalamus in die Schilddrüsensteuerung nur einbezogen wird bei solcher Überschüttung mit zu großen Hormonmengen. Dem Hypothalamus käme damit ein drosselnder Einfluß zu bei allzu starken Reizen für die Hypophyse.

Nach einer Arbeitshypothese von v. *Euler*[1] entnehmen die Zellen des Hypothalamus Schilddrüsenstoffe aus dem arteriellen Blut, das den Primärplexus des Hypophysenportalsystems versorgt. Dadurch wird den Zellen des Vorderlappens ein Blut mit modifiziertem Gehalt an Hormonjod zugeführt. Bei weiteren Spekulationen muß man aber in Betracht ziehen, daß Thyroxin, Trijodthyronin b und Dijodthyronin d sich ganz verschieden auf Hypothalamus, Hinter- und Vorderlappen der Hypophyse verteilen und dadurch erkennen lassen, daß dabei auch ihre spezifische Wirkung ins Spiel kommt.

Zu 6. Über diese Bahn erhält die Hypophyse Kunde von der Intensität des peripheren Stoffwechsels. Die Verbindung wird wahrscheinlich durch die Blutbahn hergestellt, in der zwei Gruppen von Überträgerstoffen den Impuls vermitteln. Zur ersten Gruppe gehören gewisse Metaboliten noch unbekannter Natur (spezifische Polypeptide?), die beim gesteigerten Stoffwechsel in peripheren Zellen immer entstehen, unabhängig davon, auf welche Weise die Stoffwechselsteigerung entstanden ist (durch Thyroxin, durch Dinitrophenol, durch Entzündungsstoffe wie Polysaccharide oder durch hohe Umgebungstemperatur). Zur zweiten Gruppe von Stoffen gehören alle Änderungen im PBJ-Gehalt des Serums, das zum überwiegenden Teil aus Thyroxin besteht, außerdem aber noch spezifische Endprodukte des in

[1] *Euler* cs. (1956)
[2] *Euler* (1957)
[3] *Goldberg* cs. (1957)

Thyreotropin ist wie alle Proteohormone empfindlich gegen Erhitzen oxydierende Mittel wie z B Jod und proteolytische Fermente Therapeutisch wichtig ist daß schon 1 mg elementares Jod 100 I E inaktivieren kann auch in vivo

Auch im Blutserum kann man Thyreotropin nachweisen (vgl S 122) Es ist gebunden an einen spezifischen Proteinträger[1] Es ist vermehrt wenn die Korperperipherie weniger Schilddrusenhormon erhält als sie benotigt z B bei kalter Umgebung oder beginnender Hypothyreose Umgekehrt wirkt Thyroxin bremsend auf die Sekretion von Thyreotropin Trijodthyronin dagegen nur auf dem Umweg uber seine pyrogene Wirkung

Das Zustandekommen der meisten Formen von Kropf laßt sich mit dem Reglerkreis vollig befriedigend erklaren auch die strumigene Wirkung antithyreoidaler Substanzen (s S 100) Der Fuhlhebel des Reglerkreises ist ziemlich empfindlich und spricht schon auf die Injektion von 10 bis 50 I E Thyreotropin bzw 0 2 bis 0 5 mg Thyroxin an Das Ausmaß der darauf folgenden Schilddrusenreaktion ist fur die Diagnosestellung wichtig

Eine konstitutionell bedingte und vererbbare Überempfindlichkeit von Thyreozyten gegenuber mannigfachen Reizen mussen wir annehmen bei den sogenannten Basedowfamilien oder den Simultanerkrankungen eineiiger Zwillinge

Unterwirft man ein Tier einer chronischen Thyreotropinwirkung z B durch lebenslängliche intermittierende Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen und setzt diese uber tri bene Medikation auch noch in den folgenden Generationen fort so kann man die Thyreozyten in einen forcierten Reizzustand bringen der zu einer malignen Entartung fuhren kann Fur die Annahme einer cancerogenen Wirksamkeit der antithyreoidalen Substanzen selbst haben wir bisher gar keine Anhaltspunkte

Wechselbeziehungen zwischen Nebennieren Keimdrusen und Schilddruse

Bei Erkrankungen der Schilddruse beobachtet man haufig auch Storungen in der Funktion von Nebenniere und Ovar Solche Wechselbeziehungen zwischen diesen Organen sind durch entsprechende Tierversuche vielfach bestatigt worden

Nebenniere und Ovar enthalten mehrere endokrin tatige Systeme nebeneinander die haufig auch noch verschieden aktiv sein mussen Einwirkungen der Schilddruse auf diese Systeme oder auch deren Ruckwirkung auf die Schilddruse konnen demnach auf die mannigfachste Weise in Erscheinung treten so daß sich klinisch vielgestaltige Bilder ergeben aus denen man nur selten eine einheitliche Abhangigkeit entnehmen kann Es ist ja durchaus nicht gleichgultig in welcher Funktionsphase Nebenniere oder Ovar von einem hormonellen Reiz der Schilddruse getroffen werden Als einzige Regel erkennt man daß mit beginnenden Erkrankungen der Schilddruse das endokrine System sich unausgeglichen und gereizt zeigt und bei chronischen Leiden in eine Erschopfungsphase gerat

c) Wechselbeziehungen zwischen Schilddruse und Nebennieren

Die wechselseitigen Beziehungen zwischen der gesunden Schilddruse und den Nebennieren kommen auf mehrfachen Wegen zustande Einmal stehen beide Inkretdrusen in unmittelbarer Verbindung miteinander da Schilddrusenhormone direkt auf die Zellen der Nebennieren einwirken und die Nebennierenhormone

[1] *Lameijer* cs (1955)

Die gegenseitige Abhängigkeit von Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse erkennt man besonders eindrucksvoll aus den Folgen, die der Ausfall einer der beiden Drüsen nach sich zieht.

Nach Entfernung der Hypophyse bildet sich die Schilddrüse zurück, aber eine geringe basale Thyroxinsekretion bleibt noch lange erhalten, also auch ohne dauernde Anregung durch Thyreotropin. Entsprechendes gilt auch für das hypophysär bedingte Myxödem.

Nach völliger Entfernung der Schilddrüse bilden sich im Hypophysenvorderlappen die Thyreoidektomiezellen aus.

Bei *beginnender* Hypothyreose ist der Gehalt an Thyreotropin im Serum zunächst stark vermehrt. Besteht aber die Hypothyreose *längere* Zeit und entwickelt sich Myxödem, so ist Thyreotropin nicht mehr vermehrt, da die Funktion der Hypophyse jetzt so unterwertig geworden ist, daß sie zur Bildung von Thyreotropin nicht mehr ausreicht.

Durch Thyroxinbehandlung des Myxödems wird aber der Stoffwechsel auch der Hypophyse wieder so angefacht, daß sie wieder Thyreotropin bilden kann, so daß jetzt der scheinbar paradoxe Fall eintritt, daß durch Thyroxinzufuhr (die aber immer noch den Bedarf der peripheren Zellen *nicht* deckt) der Thyreotropingehalt im Serum ansteigt.

An dieser Stelle seien einige Bemerkungen über chemische Natur und physiologische Wirkungen des Thyreotropins eingefügt. Thyreotropin als Arzneimittel wird auf S. 79 besprochen.

Thyreotropin entsteht nur in den basophilen β-Zellen des Hypophysenvorderlappens. Es ist ein Glykoprotein mit einem Mol.-Gew. von etwa 10000. Es enthält 2,5% Glukosamin und daher kann man mit einer histologischen Kohlenhydratfärbung des Hypophysenschnittes seine Bildungsrate abschätzen.

Kürzlich wurden thyreotrope Extrakte aus Hypophyse in drei verschiedene Fraktionen getrennt: eine, die Exophthalmus bewirkt, eine zweite, die Thyreozyten zur Proliferation anregt, und eine dritte zur Beschleunigung ihres Jodstoffwechsels. Keiner dieser drei Stoffe wurde bisher isoliert. Es ist möglich, daß die Entwicklung von Kropfknoten auf eine besondere lokale Empfindlichkeit einiger Thyreozyten gegenüber dem proliferierenden Faktor beruht.

Schon 2 Stunden nach s. c. Injektion von Thyreotropin ist die Aktivierung der Thyreozyten erkennbar. Sie werden größer, vermehren sich, das Kolloid der Follikel nimmt ab, ebenso der Jodgehalt der ganzen Drüse[1], dementsprechend faltet sich die Follikelwand ein. 24 bis 48 Stunden später ist die Thyreotropinwirkung auf ihrem Höhepunkt und 3 bis 4 Tage nach der Injektion abgelaufen. Die Abnahme des Jodgehaltes in der Drüse beruht auf Ausschüttung von Hormonjod ins Blut, die alkoholunlösliche proteingebundene Jodfraktion im Blut nimmt zu, das Blut bekommt Schilddrüsenwirksamkeit[3], die Durchblutung des ganzen Organs wird intensiv gesteigert. Thyreotropin wirkt auch noch an der isolierten Schilddrüse in vitro, also unmittelbar auf die Thyreozyten (vgl. Abb. 2a und b).

Mit der Dosis Thyreotropin nimmt die Aktivität der Thyreozyten zu, ebenso auch der Grad der morphologischen Veränderungen, so daß man Thyreotropin an seiner Wirkung auf die Schilddrüse standardisieren kann (s. S. 122).

Die Wirksamkeit an Thyreotropin wird in Internationalen Einheiten (I. E.) angegeben. 1 I. E. = 1 USP-Einheit der US-Pharmacopoea 1952. 1 I. E. ist definiert als die Wirksamkeit von 20 mg des Internationalen Standardpräparates[5] und entspricht 10 bis 12 der früher verwendeten Junkmann-Schoeller-Einheiten[6].

Im Vorderlappen eines gesunden Menschen findet man 0,5 bis 3 I. E. Thyreotropin. Dieser geringe Vorrat erlaubt keinen Rückschluß auf die Fähigkeit zur Thyreotropin-Bildung.

---

[1] *Loeser* (1931)
[2] *Grab* (1932a)
[3] *Grab* (1932b)
[4] *Loeser* (1936)
[5] Pharmacopoea Internationalis (1957)
[6] *Wahlberg* (1955)

kommen, die sich erst dann bessert, wenn mit Hilfe von Corticoiden das optimale Gleichgewicht zwischen gebesserter Schilddrüsenfunktion und Nebennierenfunktion wiederhergestellt worden ist.

Wird die Aktivität der Schilddrüse gedrosselt, etwa durch Radiojod, so sinkt damit die ACTH-Ausschüttung und die Aktivität der Nebennieren geht zurück. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide ist vermindert. Infolgedessen kommt es bei vielen Kranken nun zu rheumatischen und arthritischen Beschwerden, wie man das bei Hypothyreose ja gar nicht so selten beobachten kann[1].

Bei all diesen wechselseitigen Einflüssen von Schilddrüse und Nebenniere ist der thyreotrop gesteuerte Reglerkreis immer mit eingeschaltet.

Außerdem können sich aber Schilddrüse und Nebenniere auch gegenseitig ohne Vermittlung der Hypophyse beeinflussen, also ohne den thyreotrop gesteuerten Reglerkreis.

Gewisse Fälle von Hyperthyreose zeigen keine Zeichen relativer Nebenniereninsuffizienz. Hierbei ist also mit der erhöhten Schilddrüsenfunktion auch die Leistung der Nebennieren gesteigert worden und die Auswirkungen des thyreogen erhöhten Stoffumsatzes sind ausgeglichen. *Jahn* spricht daher von kompensierenden Hyperthyreosen. Die Aktivität der Nebennieren kann manchmal auch durch vermehrte Proteinabbauprodukte angeregt werden, die bei der Hyperthyreose entstehen und verstärkte ACTH-Ausschüttung veranlassen, die ihrerseits dann die Nebennieren aktiviert. Thyreotropin interferiert nicht, da es ja gar nicht vermehrt ist. Die beschleunigte Neubildung von Zucker durch die überaktive Nebenniere in solchen Fällen kann zuweilen bis zur Glykosurie führen, die man bei einigen Hyperthyreosefällen beobachten kann.

Therapeutisch wichtig ist der Befund (vgl. S. 113), daß Cortison, aber auch Desoxycorticosteron die Jodgier der Schilddrüse erheblich herabsetzen. Diese Wirkung kommt nicht über den Reglerkreis zustande, sondern beruht auf zwei sich ergänzenden Mechanismen. Cortisol drosselt durch direkte Einwirkung auf die Schilddrüsenzellen die Hormonsynthese. Außerdem steigert es (besonders aber Cortexon) die Jodidausscheidung im Harn, so daß die Schilddrüse einfach weniger Jod aus dem Blut entnehmen kann. Dieser Mechanismus kann bei der Behandlung der entzügelten Hyperthyreose therapeutisch mit Erfolg verwertet werden.

ACTH und Cortison wirken gleichsinnig, wenn sich die Nebenniere durch das Corticotrophin aktivieren läßt. Außerdem kann aber ACTH auch noch in der Hypophyse die Sekretion von Thyreotropin zurückdrängen.

Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenmark sind wenig auffällig und nur selten untersucht worden. Adrenalingaben wirken nur sehr kurze Zeit. Vorübergehend sinkt das proteingebundene Jod um einen kleinen Betrag. Man erklärt dies mit erhöhtem Verbrauch an Schilddrüsenstoffen in der Peripherie infolge des durch Adrenalin erhöhten Stoffumsatzes[2]. In der Hypophyse wird durch Adrenalin die Sekretion von thyreotropem Hormon vermehrt und die Jodspeicherung der Schilddrüse vorübergehend erhöht.

---

[1] *Prevot* es (1952)

[2] *Klein* (1953a)

direkt an den Thyreozyten angreifen; außerdem werden Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennieren auch durch den Hypophysenvorderlappen vermittelt, d. h. durch Thyreotropin bzw. kortikotropes Hormon (ACTH). Im Hypophysenvorderlappen liegen jene Zellen, in denen diese beiden glandotropen Hormone entstehen, dicht benachbart, so daß bei erhöhter Beanspruchung ihre spezifischen Funktionen interferieren. Die Erfahrung zeigt, daß ACTH und Thyreotropin in der Regel nicht gleichzeitig vermehrt sind, sondern daß erhöhte thyreotrope Aktivität zu einer Einschränkung der kortikotropen führt und umgekehrt. Wenn die Schilddrüse aktiver wird, so geht die Leistung der Nebennieren zurück[1].

Vermehrte Aktivität von ACTH drosselt die Jodspeicherung in der Schilddrüse und der Gehalt an eiweißgebundenem Jod geht zurück. Unterwertige Funktion der Nebennierenrinde führt umgekehrt über vermehrtes ACTH zur Drosselung der Thyreotropinausschüttung, die Schilddrüse verliert ihre normale Anregung und wird inaktiver.

Durch diese Steuerung ihrer Funktion durch direkte gegenseitige Beeinflussung oder über den Hypophysenvorderlappen wird die Schilddrüse beim Gesunden immer gerade auf jener Aktivitätsstufe gehalten, die eine optimale Funktion der Nebennieren ermöglicht und auch umgekehrt. Beide Drüsen müssen unter physiologischen Umständen immer zusammenarbeiten.

Bei schilddrüsen- und nebennierenlosen Tieren nimmt der durch Thyroxingaben gesteigerte Sauerstoffverbrauch vom 3. Tag an wieder ab und sinkt sogar unter die Norm und steigt erst dann wieder an, wenn gleichzeitig Extrakte aus Nebennieren gegeben werden[2]. Dies beruht darauf, daß unter Thyroxinwirkung körpereigenes Protein verbrennen muß und daß bei Fehlen der Nebennieren dieses nicht schnell genug desaminiert werden kann, um verbrennen zu können. Corticoide sind in diesem Sinn also konditionierende Hormone für Thyroxin.

Besteht eine Überfunktion der Schilddrüse längere Zeit, so kann die Nebenniere manchmal den Impulsen des vermehrten Corticotrophin nicht mehr nachkommen. Sie erlahmt und erschöpft sich, und daher gehören Erscheinungen der relativen Nebenniereninsuffizienz häufig zum Bild solcher Hyperthyreosen: Muskelschwäche, Durchfälle, Pigmentierungen, Haarausfall; im Harn sind die 17-Ketosteroidwerte bis an die untere Grenze der Norm vermindert. Exogenes ACTH ist in solchen Fällen häufig nicht mehr recht wirksam, da die Nebennieren schon zu erschöpft sind. Auf diese Weise kommen die Krankheitsbilder zustande, die *Jahn* wegen des schwerkranken Zustandes der Patienten als „dekompensierende Hyperthyreosen" bezeichnet hat.

Aber auch beim thyreogenen und hypophysären Myxödem besteht fast immer eine unterwertige Funktion der Nebennieren. Gibt man Thyroxin, so steigen alle Stoffwechselvorgänge wieder an; dabei ist die Mitwirkung der adäquaten Nebennierenfunktion notwendig. Kann die Nebennierenrinde den steigenden Anforderungen nicht folgen, so kann es zur manifesten Nebenniereninsuffizienz

---

[1] *Oberdisse* (1957).
[2] *Hoffmann*, cs. (1948).

Der Jodgehalt des Blutes variiert mit der Ovarialfunktion Das eiweißgebundene Jod ist während der Menses und der Schwangerschaft erhöht als Ausdruck der gesteigerten Beanspruchung der Schilddrüse An der Jodidgier der Schilddrüse findet man aber keine Variationen mit dem Mensualzyklus Wahrscheinlich sind unsere Meßverfahren noch zu unempfindlich

Der biologische Mechanismus für die Wechselwirkung zwischen Ovar und Schilddrüse ist *noch nicht völlig aufgeklärt wahrscheinlich verläuft er über die* Hypophyse Sicher ist nur daß thyreotrope und gonadotrope Faktoren beide in den β Zellen des Vorderlappens gebildet werden und ihre Ausschüttung in der Regel gleichsinnig beeinflußt wird Da Östrogene die Sekretion der Gonadotropine aus dem Vorderlappen zurückdrängen tritt in der Regel auch eine Minderung der Thyreotropinausschüttung ein Daher kann man mit Gaben von Östrogenen die Schilddrüsenaktivität abschwächen und dieses Prinzip bei Frauen in der Behandlung der Hyperthyreose ausnutzen[1] In Ausnahmefällen kann man auch bei Männern diese Östrogenwirkung therapeutisch verwenden Androgene wirken nämlich nicht auf den Vorderlappen zurück und sind daher zur Drosselung der Schilddrüse nicht brauchbar Androgene haben in solchen Fällen nur den Sinn feminisierenden Effekten der Östrogene entgegenzuwirken

Die bei zunehmender Hyperthyreose immer stärker werdenden Menstruationsstörungen regeln sich nach *erfolgreicher Behandlung der überaktiven Schilddrüse meist von selbst*

Umgekehrt wird die Schilddrüse dann aktiviert wenn die Konzentration an Östrogenen plötzlich zurückgeht wie etwa im Klimakterium nach Kastration usw Schon minimale Mengen Thyroxin steigern ja die Erregbarkeit des Sympathikussystems und führen dazu daß sich klimakterische Beschwerden ausbilden die als Abortivformen einer Hyperthyreose imponieren (dauerndes Hitzegefühl Blutwallungen an Kopf und Hals Schweißausbrüche psychische Übererregbarkeit usw) Östrogene sind bewährte Mittel gegen diese klimakterisch bedingten Erscheinungen erhöhter Schilddrüsenaktivität Der leicht erhöhte Grundumsatz der sympathikogen und thyreogen bedingt ist geht dabei wieder zurück

Mit der Zurückdrängung des Thyreotropin durch Östrogene kann man auch die strumigene Wirkung der antithyreoidalen Substanzen wirkungsvoll mindern Im Hypophysenvorderlappen bleibt daher auch die Entwicklung der basophilen Thyreoidektomiezellen aus

Infantile Ovarien und Uteri wachsen unter dem Einfluß der Gonadotropine während der Pubertätszeit zur ausgereiften Größe Schilddrüsenhormone sind dazu notwendig und ebenso somatotropes Hormon der Hypophyse die also konditionierende Hormone für die Gonadotropine darstellen

Beide Geschlechter erweisen sich in ihrer Stellung gegenüber der Schilddrüse auffällig verschieden *Weibchen nehmen bei gleichen Thyroxindosen weniger an Gewicht ab als Männchen* Bei gesunden Schwangeren wirkt Thyroxin erfahrungsgemäß schwächer als sonst Dies erklärt sich aus einer verstärkten Inaktivierung des Thyroxins in der weiblichen Leber Thyroxinmetaboliten reichern sich nämlich darin fast doppelt so stark an als in der männlichen Leber Erst nach Entfernung der Hypophyse wird die Thyroxinspeicherung bei Weibchen auf die Werte der männlichen Leber heruntergedrückt Kastration allein übt keinen Einfluß aus

Nur Trijodthyronin verhält sich bei beiden Geschlechtern gleichartig

---

Oberdisse es (194.)
[2] *Taurog* es (1956)

d) Wechselbeziehungen zwischen Keimdrüsen und Schilddrüse

Optimale Aktivität der Schilddrüse ist Voraussetzung für eine ungestörte Funktion der gesunden Keimdrüsen. Sowohl die endokrinen Leistungen der Keimdrüsen als auch die Produktion von Keimzellen hängen vom Funktionszustand der Schilddrüse entscheidend ab.

Relativ einfach liegen die Verhältnisse bei männlichen Wesen. Verfütterung der Schilddrüsenhormone beschleunigt die sexuelle Reifung, fördert die normale Entwicklung der männlichen Attribute, erhöht die Menge der Spermien und steigert damit die Fruchtbarkeit. Schilddrüsenhormone fördern die Bildung der männlichen Prägungsstoffe und erhöhen durch die allgemeine Stoffwechselaktivierung wohl auch die Empfindlichkeit jener Zellen, die auf die männlichen Prägungsstoffe ansprechen. Testosteron hat wenig Einfluß auf die Jodspeicherung in der Schilddrüse. Histologisch zeigt sie Zeichen von Aktivierung. Bei Hyperthyreose ist wegen der erhöhten Affektbereitschaft gelegentlich die Libido gesteigert.

Weit umfassender und vielgestaltiger sind die Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Ovarien.

Schon im Abschnitt über die allgemeine Bedeutung der Schilddrüse wurde darauf hingewiesen, daß die Metamorphose zur reifen Frau einer gesteigerten langfristigen Mitwirkung der Schilddrüse bedarf und daß daher Schilddrüsenerkrankungen bei Frauen weit häufiger sind als bei Männern.

Schilddrüsenerkrankungen wie Kropf, Hypo- und Hyperthyreose entwickeln sich bei biologischen Situationen, die einen ausgesprochen ovariellen Akzent tragen[1]. In all diesen Fällen ist der Bedarf der peripheren Körperzellen an Schilddrüsenhormonen wegen der morphokinetischen Aufgaben erhöht, der bei genügendem Angebot an exogenem Jod durch eine gesteuerte Aktivierung der Schilddrüse[2] gedeckt werden kann. Pubertäts- und Graviditätskröpfe sind seit Jahrhunderten bekannt.

Hyperthyreosen entwickeln sich auf dem Boden einer reaktiven Kropfbildung häufig schon in der Pubertät, im Klimakterium und Menopause, aber nur selten in der Schwangerschaft.

Sterilität und habitueller Abort zeigen sich häufig mit erniedrigtem Grundumsatz und sind daher mit Unterfunktion der Schilddrüse verknüpft. Beides kann durch Gaben von Schilddrüsenhormonen erfolgreich behandelt werden. Bei Kühen ließ sich die Milchleistung[3], bei Hennen die Eierproduktion[4] steigern. Schilddrüsenlose Hühner legen nur wenige kleine und dünnschalige Eier.

Auf eine unmittelbare Beziehung zwischen Schilddrüse und Ovar weisen zwei interessante Befunde hin. Das Vorkommen von Schilddrüsengewebe im Ovar als teratoide Bildung, das sogar analog einer Schilddrüse an Struma oder Hyperthyreose erkranken kann, und der relativ hohe Jodgehalt im Ovar (vgl. Tab. 1).

Das Ovar ist nach der Schilddrüse das jodreichste Gewebe bei allen untersuchten Tierarten.[5] Im Ovar der erwachsenen Frau fanden sich unabhängig vom Lebensalter 0,17 bis 2,5 mg Jod, d. h. 14fach angereichert gegenüber Herz, Leber, Milz und Nebenniere. Schon beim neugeborenen Mädchen sind Schilddrüse und Ovar am jodreichsten. Im Experiment werden Radiojod und besonders markiertes Trijodthyronin im Ovar konzentriert.

---

[1] *Schenk* (1956)
[2] *Loeser* (1936)
[3] *Blaxter* (1945)
[4] *Winchester* (1939)
[5] *Maurer* cs (1928)
Sturm cs (19[illegible]8)
Gross (1955)

und chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse beeinträchtigen ihre Blutversorgung. Aber schon durch den erhöhten Stoff- und Mineralumsatz bei der Hyperthyreose allein werden die Epithelkörperchen stark beansprucht, weil Kalzium und Phosphate im Übermaß durch den Harn verlorengehen und diese Verluste sich so weit steigern können, daß es zu tetanischen Erscheinungen[1] oder Osteoporose kommen kann. Bei genügender Kalziumzufuhr kann die Bilanz aber positiv gehalten und die Osteoporose vermieden werden.

Bei Hypothyreose sind Störungen des Knochenwachstums die Regel. Die Epiphysenfugen bleiben auch beim Erwachsenen noch offen. Zähne entwickeln sich schlecht und sind sehr anfällig gegen Karies, lockern sich und fallen aus. Der Kalziumgehalt im Serum liegt an der unteren Grenze der Norm, zur Tetanie kommt es aber nicht. Durch Schilddrüsenpräparate kann man die thyreogen bedingte Karies hemmen und die Hypokalkämie normalisieren.

Für die Heilung einer Rachitis durch Vitamin D ist optimale Funktion der Schilddrüse notwendig. Hypothyreotische Kinder sind gegenüber Stoßdosen von Vitamin D empfindlicher als normal wachsende Kinder.

In den Beziehungen zwischen Thymus und Schilddrüsenerkrankungen haben sich unsere Anschauungen im Laufe der letzten Jahrzehnte geändert.

Bei der Hyperthyreose ist nicht selten der Thymus vergrößert mit ausgesprochener Hyperplasie seines spezifischen Gewebes. Auch das lymphatische Gewebe im ganzen Körper ist stärker entwickelt und aktiver, gemessen am erhöhten Einbau von Radiophosphor. Diese Hyperplasie des Thymus deutet man als Ausdruck einer relativen Erschöpfung der Nebennieren, die ja über ihre Leistungsfähigkeit hinaus beansprucht werden. Cortison unterdrückt nämlich diese Überentwicklung des Thymus und des lymphatischen Gewebes.

Früher hatte man angenommen, daß bei der Hyperthyreose der Thymus Giftstoffe bilde, und hat ihn operativ oder durch Bestrahlung verkleinert. Die Thymusvergrößerung ist aber gar nicht Ursache der hyperthyreotischen Erscheinungen, sondern ihre Folge. Da lymphatisches Gewebe und Thymus aber Thyreotropin inaktivieren können, hält man es für besser, diese Fähigkeit bei der Hyperthyreosebehandlung auszunutzen, und hat daher die Thymusverkleinerung wieder aufgegeben.

Eine medikamentöse Zurückdrängung der Thymusfunktion ist also therapeutisch nicht notwendig. Die Indikation zur Anwendung von Cortison beruht auf andern Gegebenheiten, nicht aber auf der Thymushyperplasie.

6. Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf einige wichtige Organfunktionen

a) Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Psyche, Sinnesorganen, autonomem und peripherem Nervensystem

Sowohl Gehirn wie auch Schilddrüse können die Stellung des primär affizierten Organsystems einnehmen, von dem dann Wirkungen ausgehen, die sekundär Schilddrüse bzw. Gehirn zum abhängigen Organ machen. Zunächst behandeln wir

[1] Schenk (1956).
[2] Gyllensten cs (1954).

e) Beziehungen der Schilddrüse zu Hypophysenhinterlappen, Pankreas, Epithelkörperchen und Thymus

Über Beziehungen des Hypophysenhinterlappens zur Schilddrüse ist nur wenig bekannt. Adiuretin hemmt auch die Thyroxindiurese. Dies zeigt sich darin, daß die Diurese nach Schilddrüsengabe beim hypophysären Myxödem schon nach wenigen Tagen auftritt, beim thyreogenen Myxödem dagegen erst nach Wochen.

Auffällig und in ihrer Bedeutung noch ungeklärt ist die Anreicherung von markierten Schilddrüsenhormonen im Hypophysenhinterlappen bei Hunden und Kaninchen; sie kommt bei Katzen, Meerschweinchen und Ratten nicht zustande. Das Verhalten des gesunden und kranken Menschen ist noch unbekannt.

Durch chromatografische Analyse ist gesichert, daß sich nämlich nicht nur jodhaltige Metaboliten anreichern, sondern auch notorisches Thyroxin und Trijodthyronin, und zwar in etwa gleichen absoluten Mengen. Markiertes Jod sammelt sich in der Hormonphase auch in gewissen Hirnteilen von Ratten und Meerschweinchen an[1]. Die Anreicherung beträgt im Hinterlappen das 3,7fache, im Tuber cinereum das 2,2fache, in der Stirnhirnrinde das 1,7fache, *im Hypothalamus das 1,6fache und im Hypophysenvorderlappen das 1,4fache der Leberkonzentration*, während andere Hirnteile weit weniger organisch gebundenes Jod sammeln als die Leber. Durchschneidet man den Hypophysenstiel, so atrophiert zwar der Hinterlappen, *behält aber seine Fähigkeit, Thyroxin zu sammeln. Fehlt die Hypophyse vollständig*, so reichert kein Hirnteil mehr organisch gebundenes Jod an. Gab man dagegen beim hypophysenlosen Tier Thyreotropin, so reichern Zwischenhirn und Stirnhirnrinde sofort wieder das Jod an. Thyreotropes Hormon hat sich im Tuber cinereum mit Sicherheit nachweisen lassen. Dies könnte mit der spezifischen Anreicherung von jodhaltigen Schilddrüsenstoffen in Zusammenhang stehen.

Diese Befunde sind für die Aufklärung der Übertragung thyreotroper Impulse von Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen recht bemerkenswert.

Die Beziehungen zwischen Schilddrüsenerkrankungen und **Pankreas** sind komplex. Bei der Hyperthyreose sind die mittleren Blutzuckerwerte normal bis leicht erhöht, nicht zuletzt auch wegen der gesteigerten Adrenalinempfindlichkeit. Je nach dem Grad der Mitbeteiligung der Nebennierenrinde ist die Zuckertoleranz verändert, meist vermindert. Häufig besteht alimentäre Glykosurie wegen der erhöhten und beschleunigten Stoffumsetzungen. Insulin wird vermehrt verbraucht[3] und spricht daher schlecht an, weil meist auch Leberglykogen fehlt. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist also vermindert. Die Neigung zur Azidose ist beim hyperthyreoten Diabetiker erhöht.

Bei der Hypothyreose liegen die Blutzuckerwerte an der unteren Grenze der Norm; auf orale Zuckergaben reagieren sie träge; die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist erhöht.

Die Schilddrüse wirkt nachhaltiger auf den Kohlenhydratstoffwechsel als umgekehrt das Pankreas auf die Hyperthyreose. Die besonderen Einzelheiten in der Arzneibehandlung bei Kombination von Diabetes mit Hyper- und Hypothyreose werden im klinischen Teil (S. 189) besprochen.

Wegen der engen Nachbarschaft werden die **Epithelkörperchen** nicht selten durch Schilddrüsenerkrankungen in Mitleidenschaft gezogen. Blutungen, Tumoren

[1] *Sturm* es (1956)
[2] *Houssay* (1946)
Elgee es (1955)

ihre Wahrnehmungen Riechen und Schmecken sind abgestumpft Tastempfindung und Muskelkoordination beim Nähen Schreiben usw gestört der feinschlägige Tremor der Hände und Finger ist typisch

Alle diese augenfälligen Symptome und psychischen Abartigkeiten reagieren überraschend gut auf Medikamente die die Schilddrüsenfunktion dämpfen Mit dem Rückgang der Hyperthyreose verschwinden auch die krankhaften psychischen Erscheinungen rasch und restlos

Ebenso reversibel sind auch die psychischen Veränderungen bei Hypothyreosen Die auffälligen Veränderungen im Wesen der Kranken die uninteressiert antriebsarm depressiv und nachlässig werden reagieren gut auf die medikamentöse Gabe von Schilddrüsenhormon

Wird bei der Myxödembehandlung der Stoffwechsel durch Thyroxingaben zu brüsk gesteigert so kommen Herz und Kreislauf oft nicht mehr mit und bleiben in ihren Leistungen gegenüber den plötzlich erhöhten Anforderungen zurück Die Folge davon ist daß ein empfindliches Organ wie das Gehirn auf die entstehende Hypoxie mit Krampfen reagiert oder die Nebennieren mit Insuffizienzerscheinungen

Auch im Tierversuch erweist sich die Erregbarkeit der Hirnrinde von der Schilddrüsenfunktion abhängig Durch Entfernung oder Dämpfung der Schilddrüse wird die Erregbarkeit vermindert durch Thyroxin und Trijodthyronin wieder normalisiert und zwar sowohl durch direkte Einwirkung auf die Ganglienzellen wie auch indirekt über Anregung der Nebennieren

Vom autonomen Nervensystem wird nur der sympathische Anteil durch die Schilddrüsenfunktion berührt Schon bei leichter Hyperthyreose wird die Erregbarkeit des ganzen Sympathikussystems sehr gesteigert In Tierversuchen wirken in diesem Sinn schon Thyroxinverdünnungen die noch kaum stoffwechselsteigernd wirken Thyroxin sensibilisiert auch überlebende Organe für adrenergische Reize wie z B Adrenalin wirkt also sicherlich auf Grund eines peripheren Mechanismus Hier können die Sympathikusblocker (vgl S 130) eingreifen Auch die Zentrale des Sympathikus im Hypothalamus wird durch Wirkung von Thyroxin bzw seinen Metaboliten vermehrt erregbar und auf der Dämpfung dieser Übererregung beruht die günstige Wirkung von Zwischenhirnnarkotizis (vgl S 111) Daß Radiojod sich in der Hormonphase elektiv im Bereich dieser Zentren anreichert[1] ist eine gute Stütze für die Annahme daß Thyroxin auch den zentralen Sympathikusbereich übererregbar macht Die Annahme eines verminderten Abbaus von Adrenalin bei der Hyperthyreose hat sich durch neuere Befunde nicht stützen lassen[2]

Auch die bei Hyperthyreose so charakteristische Tachykardie beruht auf der Übererregbarkeit ganglionärer Strukturen im Herzen und deren Sensibilisierung für adrenergische Impulse denn auch isolierte Herzen von hyperthyreotischen Tieren zeigen noch die erhöhte Schlagfolge[4] Sogar Impulse vom Vagus aus beschleunigen den Herzschlag denn bei der Impulsübertragung des Vagusreizes

[1] *Sturm* cs (1956)
[2] *Gellhorn* cs (1941)
[3] *Holt* cs (1956)
[4] *Hoffmann* cs (1953)

die Frage: Welche Wirkungen gehen von Gehirn und Nervensystem aus und wie beeinflussen sie die Schilddrüse?

Erregung der Psyche, etwa durch Schreck, kann zur akuten Auslösung einer Hyperthyreose führen, wie sich an einzelnen Fällen mit lückenloser charakteristischer Anamnese hatte zeigen lassen. Solche Fälle sind aber so selten, daß man annehmen muß, daß nur bei einer bestimmten psychosomatischen Konstellation es zur Entwicklung eines solchen „Schreckbasedow" kommen kann. Die vielen Schreckerlebnisse während der Kriegszeit führten jedenfalls sehr selten zu psychisch ausgelösten Hyperthyreosen. Auch chronische Zustände seelischer Spannung können höchstens bei psychisch schon stigmatisierten Personen zu einer Hyperthyreose führen.

Nur wenige Tierarten haben jene besondere psychosomatische Struktur, daß sie zum Studium psychischer Einflüsse auf die Schilddrüse geeignet wären. Nur bei Wildkaninchen und Katzen, nicht aber bei Hunden, kann man nämlich beobachten, daß durch psychische Erregung die Schilddrüsenfunktion gesteigert wird[1]. Werden Wildkaninchen durch Frettchen gehetzt, so entwickeln sich innerhalb von Stunden Exophthalmus und histologischer Umbau der Schilddrüse in das Bild der überaktiven mit akutem Kolloidschwund. Im Blutserum war dabei thyreotropes Hormon vermehrt, ACTH vermindert[2]. Werden Katzen in emotionelle Erregung versetzt, so führt dies eindeutig zur Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen, wie der Radiojodtest erwiesen hatte[3].

Auch beim Menschen hat man mit dem Radiojodtest zeigen können, daß affektive Erregung zu vorübergehender Steigerung der Schilddrüsenfunktion führt. Beim Elektroschock, wie er in der Therapie endogener Psychosen angewandt wird, kommt es innerhalb von Minuten zu einer deutlichen Steigerung des Proteinjods im Blutserum[4].

Alle Einwirkungen und Reize, die zu psychischen Alterationen führen, werden *zunächst in den Arealen des Zwischenhirns (also subkortikal) verarbeitet* und wirken sich dann sekundär sowohl im psychischen als auch im somatischen Bereich aus. Von den primär betroffenen Zwischenhirnzellen nimmt der Impuls seinen Weg zum Hypothalamus und von hier aus zu den verschiedenen Organsystemen, u. a. auch zum Hypophysenvorderlappen[5]. Die Ausschüttung von thyreotropem Hormon ins Blut hat sich in Fällen emotioneller Erregung nachweisen lassen.

Wenn durch manche Vergiftungen (mit Quecksilber, Blei, Kohlenoxyd)[4], Tumoren, Enzephalitis, Atherosklerose manchmal eine Hyperthyreose ausgelöst wird, so kommt dies wahrscheinlich durch den gleichen Mechanismus zustande: Veränderte Reaktionslage von Ganglienzellen im Zwischenhirn, die über den Hypophysenvorderlappen die Schilddrüse aktivieren. Die erhöhte Ausschüttung von Thyreotropin ist hier noch nicht nachgewiesen worden, wohl weil die Fälle zu selten sind.

Pathologische Schilddrüsenfunktion führt aber auch zu **Rückwirkungen im psychischen Bereich**, und auch für diesen Fall sind die Stoffwechselveränderungen in den hochempfindlichen Ganglienzellen des Zwischenhirns die *Vermittlungsinstanzen*. Bei Hyperthyreose zeigen sich fast bei jedem Kranken psychische Abweichungen von der Norm. Manchmal stehen solche Symptome sogar im Vordergrund. Die Kranken sehen und hören schlechter und täuschen sich über

---

[1] *Eickhoff* (1949)
[2] *Kracht* (1953)
[3] *Amiragova* (1955)
[4] *Nemeth* (1958)
[5] *Harris* (1955), *Strauss* cs (1954)

Bei Hyperthyreosekranken ist — wie oben dargelegt — die Korrelation zwischen Stoffwechsel und Kreislauf gelockert, ja manchmal völlig durchbrochen; die Readsche Formel ist daher kaum gültig[1].

Bei Hypothyreose entwickelt sich häufig aus noch kaum geklärten Gründen eine Atherosklerose sehr früh und stark ausgeprägt, die bei Kreislaufbelastungen bedenklich werden kann. Auch sie geht bei Behandlung mit Schilddrüsenstoffen überraschend gut zurück.

c) Auswirkungen der Schilddrüsenfunktion auf Leber, Niere und Verdauungsorgane

Von den lebenswichtigen Organen wird die Leber durch den erhöhten Stoffwechsel in jedem Fall intensiv beansprucht. Außerdem ist die Leber im Intermediärstoffwechsel der Schilddrüsenhormone aktivierend und inaktivierend beteiligt (siehe S. 33). Da dieses Organ mit einer großen Leistungsreserve ausgestattet ist, sind spezifische Leberschädigungen bei der Hyperthyreose bisher nicht bekannt geworden. Zeichen von Überlastung der Leber können als Ikterus in Erscheinung treten, mitbedingt durch kardiale Dekompensation. Versagen der Leber kann — verbunden mit Herzinsuffizienz — zur unmittelbaren Todesursache werden.

Crile vermutet, daß thyreotoxisches Koma, aber auch Delirien und Psychosen bei der Hyperthyreose auf unterwertige Leberfunktion zurückzuführen wären. Die Leber verarmt bei der Hyperthyreose an Glykogen, Vitamin B_1 und wichtigen Metaboliten, so daß ihre Stoffwechselarbeit unter wesentlich ungünstigeren Bedingungen ablaufen muß als beim Gesunden. Daher muß man bei verschleppten oder erschöpfenden Hyperthyreosen darauf bedacht sein, verschleuderte Leberreserven durch arzneiliche Substitutionstherapie wieder zu ergänzen (s. S. 119).

Die Niere ist bei den Schilddrüsenerkrankungen wenig beteiligt. Auch dieses Organ ist mit großer Reserveleistung ausgestattet. Beim Myxödem tritt unter der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen mit zunehmender Besserung des hypothyreoten Zustandes eine auffällige Diurese auf.

Der erhöhte Stoffwechsel des Hyperthyreosekranken verlangt eine große Kalorienzufuhr mit der Nahrung. Die ganze Verdauungsarbeit ist aber beschleunigt, die Peristaltik gesteigert, die Ausnutzung der Kost dadurch vermindert. Erbrechen, Durchfälle und gelegentlich schwere Appetitlosigkeit vermindern die Menge resorbierter Nährstoffe; dadurch nehmen die Kranken rasch an Körpergewicht ab. Der größere Flüssigkeitsumsatz bei der beschleunigten Verdauungsarbeit beansprucht natürlich den Kreislauf.

Die vermehrte Peristaltik der Verdauungsorgane ist vom Nervensystem weitgehend unabhängig und durch symptomatische Behandlung wenig beeinflußbar; sie bessert sich aber bei antithyreoidaler Behandlung.

d) Schilddrüsenerkrankungen und Arbeitsstoffwechsel des Muskels

Muskelschwäche und leichte Ermüdbarkeit bei Hyperthyreose beruhen darauf, daß der Arbeitsstoffwechsel des Muskels empfindlich beeinträchtigt ist. Der

[1] *Fischer* (1954).

durch Azetylcholin wird unter der Thyroxinwirkung in den intrakardial liegenden Ganglien besonders viel Adrenalin freigesetzt, und es kommt daher zum paradoxen Vaguseffekt. Dies zeigt, daß es wenig sinnvoll ist, bei der Hyperthyreose den übermäßigen Sympathikustonus etwa dadurch auszugleichen, daß man nun den Vagustonus erhöht. Dies ist bei der Verordnung von Sedativen (vgl. S. 111) wohl zu bedenken.

Selbstverständlich kommt beim gesunden Organismus noch hinzu, daß wegen des erhöhten Energieumsatzes Stoffwechselprodukte vermehrt gebildet werden, die ihrerseits die Herzfrequenz steigern.

b) Auswirkungen der gesunden und kranken Schilddrüse auf den Blutkreislauf

Die Lebensaussichten eines Hyperthyreosekranken hängen fast nur von seinem Kreislauf ab. Alle Größen sind dabei verändert. Das Minutenvolumen steigt auf das 2- bis 6fache der Norm, die zirkulierende Blutmenge hat zugenommen, die Strömungsgeschwindigkeit ist bis zum 3fachen beschleunigt, die Pulsamplitude vergrößert. Bei Hypothyreose sind alle diese Werte im reziproken Sinn verändert.

Das Herz ist bei der Hyperthyreose sehr schwer belastet, denn sein Glykogenvorrat ist gering geworden und kann nicht mehr in einer Arbeitspause ergänzt werden. Überwärmtes Blut und erhöhter Sympathikotonus zwingen dem Herzen zudem eine vermehrte Schlagfolge auf, die unökonomisch ist und viel Kraft vergeudet. Dabei sind Ernährung und Sauerstoffversorgung des Herzens wesentlich verschlechtert, weil infolge der beschleunigten Strömung das Blut in der Lunge nicht voll arterialisiert und im Herzen schlecht ausgenutzt werden kann.

Bei diesen belastenden Bedingungen, die sich gegenseitig noch verschärfen, kann es daher zu Insuffizienzerscheinungen kommen, zu Arrhythmien und Störungen der Schlagfolge, besonders wenn das Herz schon vorher nicht voll leistungsfähig war. Digitalis und Chinidin sprechen bei dieser thyreogen bedingten Herzinsuffizienz schlecht an (s. S. 114) und können nicht wirksam werden, solange der überhöhte Stoffwechsel weiter besteht. Denn bei dem hyperthyreotisch erhöhten Umsatz aller Organe kommt es zur schwersten Belastung des Kreislaufs dadurch, daß die Blutverteilung grundlegend gestört ist.

Infolge der Überwärmung müssen Haut und Körperperipherie so intensiv durchblutet werden, daß der Blutbedarf der Organe des Körperkerns nicht mehr gedeckt werden kann, aber gerade wegen ihres erhöhten Stoffwechsels benötigen die inneren Organe eine besonders intensive Durchblutung. Beide Forderungen widersprechen sich also, und da die Blutverteilung im Dienste der Wärmeregulation Vorrang hat, ist die Folge, daß die inneren Organe zu kurz kommen. In Hirn und Leber kommt es zu Hypoxie, wie es sich in den Symptomen der thyreotoxischen Krise im Extremfall zeigt.

Alle vorgenannten Belastungen von Kreislauf und Herz werden mit zunehmender Besserung der Hyperthyreose geringer. Auch Rhythmusstörungen und Insuffizienzerscheinungen sind vollkommen reversibel. Ein leistungsfähiges Herz bleibt bei der Hyperthyreose im Grunde ungeschädigt. Die wichtigste Behandlung besteht also darin, die Hyperthyreose kausal durch antithyreoidale Mittel zu bessern.

Bei Hyperthyreosekranken ist — wie oben dargelegt — die Korrelation zwischen Stoffwechsel und Kreislauf gelockert ja manchmal vollig durchbrochen die Readsche Formel ist daher kaum gultig[1]

Bei Hypothyreose entwickelt sich haufig aus noch kaum geklarten Grunden eine Atherosklerose sehr fruh und stark au gepragt die bei Kreislaufbelastungen bedenklich werden kann Auch sie geht bei Behandlung mit Schilddrusenstoffen uberraschend gut zuruck

c) Auswirkungen der Schilddrusenfunktion auf Leber, Niere und Verdauungsorgane

Von den lebenswichtigen Organen wird die Leber durch den erhohten Stoffwechsel in jedem Fall intensiv beansprucht Außerdem ist die Leber im Intermediarstoffwechsel der Schilddrusenhormone aktivierend und inaktivierend beteiligt (siehe S 33) Da dieses Organ mit einer großen Leistungsreserve ausgestattet ist sind spezifische Leberschadigungen bei der Hyperthyreose bisher nicht bekannt geworden Zeichen von Überlastung der Leber konnen als Ikterus in Erscheinung treten mitbedingt durch kardiale Dekompensation Versagen der Leber kann — verbunden mit Herzinsuffizienz — zur unmittelbaren Todesursache werden

Crile vermutet daß thyreotoxisches Koma aber auch Delirien und Psychosen bei der Hyperthyreose auf unterwertige Leberfunktion zuruckzufuhren waren Die Leber verarmt bei der Hyperthyreose an Glykogen Vitamin B_1 und wichtigen Metaboliten so daß ihre Stoffwechselarbeit unter wesentlich ungunstigeren Bedingungen ablaufen muß als beim Gesunden Daher muß man bei verschleppten oder erschopfenden Hyperthyreosen darauf bedacht sein verschleuderte Leberreserven durch arzneiliche Substitutionstherapie wieder zu erganzen (s S 119)

Die Niere ist bei den Schilddrusenerkrankungen wenig beteiligt Auch dieses Organ ist mit großer Reserveleistung ausgestattet Beim Myxodem tritt unter der Behandlung mit Schilddrusenhormonen mit zunehmender Besserung des hypothyreoten Zustandes eine auffallige Diurese auf

Der erhohte Stoffwechsel des Hyperthyreosekranken verlangt eine große Kalorienzufuhr mit der Nahrung Die ganze Verdauungsarbeit ist aber beschleunigt die Peristaltik gesteigert die Ausnutzung der Kost dadurch vermindert Erbrechen Durchfalle und gelegentlich schwere Appetitlosigkeit vermindern die Menge resorbierter Nahrstoffe dadurch nehmen die Kranken rasch an Korpergewicht ab Der großere Flussigkeitsumsatz bei der beschleunigten Verdauungsarbeit beansprucht naturlich den Kreislauf

Die vermehrte Peristaltik der Verdauungsorgane ist vom Nervensystem weitgehend unabhangig und durch symptomatische Behandlung wenig beeinflußbar sie bessert sich aber bei antithyreoidaler Behandlung

d) Schilddrusenerkrankungen und Arbeitsstoffwechsel des Muskels

Muskelschwache und leichte Ermudbarkeit bei Hyperthyreose beruhen darauf daß der Arbeitsstoffwechsel des Muskels empfindlich beeintrachtigt ist Der

[1] *Fischer* (1954)

Glykogenvorrat des Muskels wird verbraucht und nicht wieder aufgefüllt. Die Resynthese der Kreatinphosphorsäure verläuft daher nicht mehr optimal wie beim Gesunden; wertvolles Kreatin wird dadurch nutzlos als Kreatinin mit dem Harn ausgeschieden, der Arbeitsstoffwechsel ist unökonomisch geworden. Bei der großen Masse der Muskeln wirkt sich schon ein nur wenig verminderter Nutzeffekt für die Energiebilanz stark aus. Vitamin E, das zum Arbeitsstoffwechsel des Muskels notwendig ist, kann diese gestörte Ökonomie wieder herstellen und die Kreatininausscheidung im Harn vermindern. Diese thyreogene Myopathie hat also ganz andere Ursachen als die ihr so ähnliche Myasthenia gravis und reagiert daher auch nicht auf Prostigmin.

Bei Muskelarbeit verbraucht schon der Gesunde mehr Thyroxin[1] als bei Ruhe, weil dabei auch nicht muskuläre Organe ihren Stoffwechsel kooperativ steigern müssen.

e) Auswirkungen der Schilddrüsenfunktion auf das Stützgewebe

In Haut (und Schleimhäuten) typischer Lokalisation sind bei Hypothyreose Wasser und vor allem Mukoproteide und Mukopolysaccharide (Hyaluronsäure) eingelagert[2], die ihr die charakteristische Konsistenz des Myxödems geben. Auch in Muskeln, Niere und Gehirn haben sich Mukoproteide vermehrt nachweisen lassen. Unter der Wirkung von Schilddrüsenhormonen verschwindet das Myxödem vollkommen, und unter den vielen stoffwechselsteigernden Stoffen hat allein Thyroxin und seine Verwandten diese Wirkung, die also in hohem Grad spezifisch ist.

An Haaren und Fingernägeln als Produkten von Matritzengewebe mit hohem Energiebedarf zeigt sich die schlechte Versorgung mit Schilddrüsenhormonen ganz ausgeprägt; mit zunehmender Schwere und Dauer der Hypothyreose werden sie immer minderwertiger. Ähnlich veränderte Haare und Fingernägel findet man auch bei verschleppter Hyperthyreose und bezieht dies auf schlechte Utilisation des Blutes, das zu rasch durch diese peripheren Organe strömt.

Knochen, Knorpel, Bänder und Gelenkkapseln als typisch bradytrophe Gewebe sind bei Hypothyreose unterwertig, zeigen dürftige Anpassung an funktionelle Beanspruchung und geben daher Anlaß, daß sich in der Folgezeit chronische Gelenkveränderungen manifestieren. In der Anamnese vieler Kranker mit chronischen Beschwerden bei Bewegungen finden sich häufig Hinweise auf zeitweilige Unterfunktion der Schilddrüse[3].

Das zirkumskripte Myxödem, z. B. an Schienbein oder Orbita beim Exophthalmus, gelte als Beispiel für regional verschiedene Empfindlichkeit gegen über Schilddrüsenhormon. Warum diese gerade immer dort besteht, ist schwer zu erklären. Aufbrauch lokaler Reserven, schlechte Utilisation des Blutes bei dürftiger Durchblutung mögen mitbeteiligt sein.

Wundheilung und Kallusbildung[4] sind bei Hypothyreose verzögert, die Entwicklung von Granulationen und die Regeneration der Gewebe verschlechtert, was sich aus der Verminderung der Mitoserate erklärt.

---

[1] *Escobar del Rey* cs (1956)
[2] *Asboe Hansen* (1951)
[3] *Prévôt* cs (1952)
[4] *Hanke H* (1936)

Die Technik macht sich den fördernden Einfluß der Schilddrüsenhormone auf das Haarwachstum zunutze Die Wollproduktion von Schafen kann durch Verfüttern von Schilddrüsenhormonen verbessert und gesteigert werden[1]

f) Auswirkungen der Schilddrüse auf Blut und humorale Reaktionen

Bei Hypothyreose sind **Plasmaeiweißkörper** besonders Albumine kolloid osmotischer Druck und Viskosität vermehrt bei Hyperthyreose vermindert Diese Veränderungen lassen sich auch im Tierversuch zeigen und beruhen auf einem spezifisch regulierenden Einfluß von Schilddrüse und Hypophyse auf die Plasmaeiweißkörper

Die Schilddrüse hat als einzige endokrine Drüse unmittelbare Beziehungen zur **Blutbildung** Bei ihrer Unterfunktion fehlt es an genügender Zellneubildung Es besteht daher mäßige Anämie mit hohem Farbeindex (bis 1 9) Blutverluste werden langsam regeneriert Am Knochenmark als Matritzengewebe zeigt sich besonders früh und eindringlich die ungenügende Versorgung mit Schilddrüsenhormon Die Mitoserate ist beträchtlich vermindert Bei der Hyperthyreose findet sich zwar gesteigerte Neubildung aber auch vermehrter Untergang von Erythrozyten ihre Lebensdauer ist verkürzt Bei allen Schilddrüsenerkrankungen besteht relative Lymphozytose die mit der Hyperplasie des lymphatischen Apparates und des Thymus zusammenhängt

Die **Resistenz gegenüber Infektionen** z B Tuberkulose ist bei Hyperthyreose meist gesteigert bei Hypothyreose vermindert Die Aktivität der Nebennierenrinde wirkt dabei modulierend mit Die **Immunitätslage** bei verschiedenen Noxen wird durch Schilddrüsenhormone völlig uneinheitlich beeinflußt[3] Die **anaphylaktischen** Reaktionen verlaufen bei der Hyperthyreose milder entzündliche Reaktionen kürzer[4] aber etwas gesteigert Bei Hypothyreoten ist die entzündliche Reaktion geringer

g) Schilddrüsenerkrankungen und Auge Ophthalmopathie

Die Pathogenese der verschiedenen klinischen Formen von Ophthalmopathie sind häufig untersucht worden aber noch keineswegs geklärt Da Exophthalmus vor und nach mit und ohne Hyperthyreose vorkommen kann und in seinem Grad nur selten mit der Stoffwechselsteigerung parallel geht erweist er sich als weitgehend unabhängig von der Erkrankung der Schilddrüse Man muß ihn daher wohl als klinische Ausdrucksform einer Störung in Organen betrachten die biologisch der Schilddrüse übergeordnet sind

Es ist zu unterscheiden zwischen der Retraktion des Oberlids (die die weiße Sklera oberhalb der Iris sichtbar macht und den starren Blick bewirkt) und dem echten Exophthalmus (= Protrusio bulbi) der den Abstand der Cornea vom lateralen Orbitalrand vergrößert Im Tierversuch[5] läßt sich der Exophthalmus einfach messen da bei vielen Tieren die Augen so weit lateral liegen daß der Abstand der

[1] *Hart D S* (1954)
[2] *Rawson* es (1955)
[3] *Long D A* es (1951)
[4] *Ignjaleo* es (1956)
[5] *Smelser G K* (1937)

beiden Corneae voneinander quer zur Körperachse den Grad des Augenvorschubs angibt

Überschaut man die heute vorliegenden Befunde, so erkennt man daß beim Zustandekommen der Ophthalmopathie mehrere Faktoren zusammenwirken die teils an äußeren Augenmuskeln teils an Geweben in der Augenhöhle und teils an beiden angreifen Dadurch ergibt sich die Vielfalt der klinischen und pathologischen Befunde an Auge und Orbita

Bereits bei Gesunden ist der Sauerstoffverbrauch der äußeren Augenmuskeln ungewöhnlich hoch Schon auf eine kleine Minderung ihrer Blutversorgung reagieren sie daher sehr empfindlich und verlieren an Leistungsfähigkeit und Reaktionsbereitschaft Wegen ihres lebhaften Stoffwechsels sind sie auch besonders anfällig gegenüber der thyreogenen Myopathie (vgl S 68) mit ihrem spezifisch gestörten Muskelstoffwechsel[1] ihre Durchblutung ist verschlechtert wegen des Ödems, das den intraorbitalen (und später auch intrabulbären) Druck erhöht und damit den Abfluß von Blut und Lymphe behindert

Die Lidretraktion und auch der seltene Lidschlag beruhen auf übersteigerter Kontraktion des Musc levator palpebr als Folge des erhöhten Sympathikotonus der Hyperthyreose Sekundäre Verdickung der Lider infolge behinderter Flüssigkeitszirkulation kommt erschwerend hinzu Auch die übrigen Augensymptome lassen sich auf das Zusammentreffen von erhöhtem Sympathikotonus Ödem und thyreogener Myopathie zurückführen Diese thyreogene Ophthalmopathie geht meist mit dem Grad der Hyperthyreose parallel Mit Trijodthyronin kann im Tierversuch starker Exophthalmus hervorgerufen werden

Exophthalmus beruht auf Volumzunahme des retrobulbären Gewebes der Orbita infolge zunehmenden Ödems bei venöser Stauung lymphozytärer Infiltration und Fetteinlagerung, sogar zwischen die Fasern der Augenmuskeln Erhöhter Sympathikotonus führt zur Kontraktion des Müllerschen Muskels der zwar nicht das Auge vordrängt aber zur Stauung in den abführenden Lymphbahnen und Venen führt die ja durch diesen Muskel hindurchtreten Das entstandene Ödem ist einem Myxödem insofern ähnlich als auch Hyaluronsäure[3] und andere Mukopolysaccharide im Orbitalgewebe eingelagert sind es bildet sich nur sehr langsam zurück selbst bei chirurgischer Entlastung der Raumbeengung am besten noch nach lokaler Anwendung von Hyaluronidase Diese myxödematose Komponente beim Zustandekommen des Exophthalmus wird manchmal dadurch bestätigt daß an der Tibia gleichzeitig zirkumskriptes Myxödem auftritt das man auf die gleiche Ursache wie die Ophthalmopathie bezieht Zu dieser Auffassung paßt es auch daß mancher Exophthalmus rasch auf Thyroxingaben hin zurückgeht wobei das Thyroxin auf zweierlei Weise wirksam wird Es beschleunigt die Inaktivierung des exophthalmischen Faktors und es fördert die Diurese die das Ödem vermindert Eine Retention von Natrium mag bei dieser Ödembildung erschwerend hinzukommen denn durch Androgene wird mehr

[1] *Smelser G K* (1944)
[2] *Langford* (1957)
[3] *Ludwig A W* cs (1950)

Natrium retiniert als durch Östrogene was die Ödembildung bei Männern begünstigt Bei Frauen verschlimmert sich der Exophthalmus mit der Menstruation[1] wobei der Sympathikotonus der Lutealphase und die natriumretinierende Wirkung des Progesterons zusammenwirken

Die Entstehung dieser Augenerscheinungen bezog man nun häufig auf eine Mehrausschüttung von Thyreotropin (thyreotrope Ophthalmopathie) [3] da sie am häufigsten auftritt nach der plötzlichen Beseitigung des überhöhten Stoffwechsels (z B Operation oder massive Chemotherapie) Infolge der Rückkoppelung führt ja jede Senkung des Thyroxinpegels zu einer reaktiven Mehrausschüttung von Thyreotropin Aber beim direkten Nachweis von Thyreotropin im Serum erwies er sich durchaus als nicht regelmäßig vermehrt Bei Myxödem wo der Thyreotropinpegel häufig erhöht ist fehlt der Exophthalmus vollständig Auch die Menge der Mukopolysaccharide in der Haut steigt durchaus nicht proportional mit dem thyreotropen Hormon im Serum[4]

Beim Zustandekommen der Ophthalmopathie im Verlauf der Hyperthyreose mischen sich also hyperthyreotische und myxödematöse Komponenten Einen Ausweg aus diesem scheinbaren Dilemma ermöglicht die Beobachtung[5, 6] daß sich in Hypophysenextrakten neben zwei thyreotropen Faktoren noch ein besonderer exophthalmischer Faktor chemisch hat differenzieren lassen[7, 8]

Extrahiert man nämlich rohe Präparate von Thyreotropin mit 8% iger Trichloressigsäure so löst sich die thyreotrop wirksame Fraktion die exophthalmische bleibt im Rückstand[9] Behandlung mit elementarem Jod zerstört die thyreotrope Wirksamkeit die exophthalmische bleibt z T erhalten[1] Eine vollständige Trennung ist chemisch bisher noch nicht geglückt Ob diese verschieden wirksamen Fraktionen unabhängig voneinander gebildet werden und ob beim Exophthalmus z B der exophthalmische Faktor stark vermehrt ist ist noch nicht untersucht Wenn ein exophthalmischer Faktor unabhängig von einem thyreotropen wirksam werden könnte so würde vor allem verständlich daß sich die *Ophthalmopathie so häufig* ohne Zusammenhang mit dem Grad der Schilddrüsenkrankheit entwickelt

7 Vorstellungen über das Zustandekommen des Morbus Basedow

Bisher gibt es bei der Hyperthyreose nur eine sehr wirksame symptomatische aber keine wirklich kausale Therapie Sowohl nach chirurgischer wie chemotherapeutischer Verkleinerung der Schilddrüse ist die Funktion des zurückbleibenden Restes oft noch deutlich hyperthyreotisch verändert Wie es nämlich zum Basedow kommt welche pathologisch physiologischen Umstände dabei zusammentreffen müssen ist bisher unbekannt Wenn wir hier einige Befunde und Vorstellungen diskutieren die das Zustandekommen des Basedow verständlich machen könnten möchten wir damit zu Überlegungen anregen die eine ätiotrope Therapie oder Prophylaxe zum Ziel haben

[1] *Riederer J* (1955)
Dobyns B M es (1954)
Rose E (1958)
del Conte es (1955)
[5] *Dobyns B M* es (1954)
Rose E (1958)
[7] *Dobyns B M* (1945/46)
[8] *Dobyns B M* es (1953)
[9] *Hays E E* es (1955)
Jefferies W McK (1949)

Wie schon in dem Abschnitt über die Regulierung der Schilddrüsentätigkeit (vgl S 50) ausgeführt wurde bilden Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen durch das Blut miteinander verknüpft einen *geschlossenen Reglerkreis mit Rückkoppelung* und automatischer Selbstregulierung Die Verstellung wird durch die Anforderung der peripheren Gewebe nach Hormon bewirkt und die Schilddrüse gehorcht passiv in einem weiten Leistungsbereich den Impulsen dieses Reglerkreises nämlich auch dann noch wenn sie überfordert ist (z B bei Ausbildung eines Kropfes) oder bei der noch gezügelten regulatorisch bedingten Hyperthyreose

Seit mehr als 150 Jahren kennt man nun aber den Morbus Basedow* als klinische Einheit bei dem die Schilddrüse autonom geworden ist und nicht mehr den *Impulsen des Reglerkreises folgt Die Schilddrüsentätigkeit ist* also gegenüber den Bedürfnissen der peripheren Zellen zu hoch eingestellt und in dieser falschen Einstellung fixiert

Dies schließen wir aus folgenden Befunden

Die Konzentration an Thyreotropin im Serum ist beim Basedow nicht erhöht[1] Diese Krankheit wird also durch eine erhöhte Ausschüttung von Thyreotropin weder ausgelöst noch unterhalten Ebenso muß die Annahme daß Thyreotropin in der Peripherie nicht inaktiviert werden könne und sich deswegen im Serum anreichere fallen gelassen werden da sie mit den Befunden in Widerspruch steht

Aber auch die Annahme eines vermehrten Umsatzes an Thyreotropin also gesteigerter Sekretion und erhöhten Verbrauchs ist wenig zu stützen denn im Hypophysenvorderlappen fehlen beim Basedow alle histologischen Zeichen für eine vermehrte Thyreotropinbildung[2] Überdies wäre es bei einer erhöhten Konzentration von endogenem Thyreotropin im Serum nicht zu verstehen daß Thyreozyten auf eine kleine Zunahme exogenen Thyreotropins noch deutlich mit einer vorübergehenden stärkeren Jodspeicherung reagieren Dieser wichtige Befund von *Werner*[3 4] zeigt daß beim Basedow die Empfindlichkeit der Schilddrüsenzellen für Thyreotropin im wesentlichen erhalten geblieben ist und zwar sowohl auf steigenden wie fallenden Gehalt an Thyreotropin im Serum

Umgekehrt kann man bei der Hyperthyreose durch injiziertes Thyroxin die Jodsammlung in der Schilddrüse nicht mehr hemmen Bei der großen Menge endogenen Thyroxins die im Körper kreist macht also die kleine Dosis des injizierten nichts mehr aus Sinkt der Thyroxingehalt im Serum von seiner pathologischen Höhe herunter so führt allein schon diese Baissebewegung zur reaktiven Ausschüttung von Thyreotropin Dabei braucht das Thyroxin garnicht auf den Normalwert oder darunter abgesunken zu sein trotzdem spricht der Reglerkreis an der sich somit als Vorfühlregler (s S 52) erweist In diesen Fällen reagiert also der Vorderlappen auch noch auf absinkenden Gehalt an Thyroxin

Eine echte Hyperthyreose mit anhaltender Stoffwechselsteigerung kann aber nur dann zustande kommen wenn die dauernd erhöhte Thyroxinausschüttung nicht gedrosselt wird wenn also die Schilddrüse (via Hypophyse) gegenüber steigendem Thyroxingehalt teilweise oder ganz unempfindlich geworden ist Obwohl also bei der *Hyperthyreose der Bedarf* der Körperperipherie an Schilddrüsenhormon überschießend gedeckt ist kommt es über den Reglerkreis nicht

* Morbus Basedow 1840 Morbo Flajani 1802 Graves Disease 1835

[1] *McGavack T H* (zusammenfassende Darstellung 1951)

[2] *Means J H* (zusammenfassende Darstellung 1948)

[3] *Werner S C* (1953)

[4] *Werner S C* cs (1957)

mehr zur Drosselung der Schilddruse weil die Ruckmeldung an den Vorderlappen (uber Hypothalamus ?) nicht mehr so empfindlich reagiert wie beim Gesunden Die Einrichtungen zur Ruckmeldung der steigenden Thyroxinflut konnen übrigens in verschiedenem Grad weniger empfindlich sein in den schwersten Fallen sind sie vollig unempfindlich geworden die Ruckmeldung ist absolut defekt die Schilddruse unterliegt keinerlei Zugelung mehr durch den Peglerkreis und erreicht vollige funktionelle Autonomie

Wenn die Schilddrusenfunktion also von den Impulsen des Reglerkreises sich zunehmend unabhangig macht beruht dies auf verminderter Empfindlichkeit einzig gegenuber den Impulsen die von der Wirkung *steigender* Thyroxinmengen ausgehen mußten An dieser Fehlleistung konnen aber alle Instanzen auf dem ganzen zentripetalen Weg beteiligt sein von der Körperperipherie uber Blutserum Hypothalamus und seine Verbindung bis zum Vorderlappen Dabei muß man

a) sowohl falsche stoffliche Faktoren in Betracht ziehen die keine Ruckmeldefunktion haben also den humoralen Impuls gar nicht weiter tragen konnen als

b) auch eine verringerte Empfindlichkeit der Empfängerstellen im Hypothalamus oder Vorderlappen[1 3] oder schließlich

c) eine defekte Leitung zwischen diesen letzten beiden Instanzen

Von den Stoffen die zur Rückmeldung an den Vorderlappen fähig sind kennen wir Thyroxin und seine Metaboliten sowie jene noch unbekannten Stoffe die bei dem durch alle Pyrogene erhohten Stoffwechsel der Peripherie entstehen Fur die Annahme daß die unempfindliche Ruckmeldung auf falschen stofflichen Faktoren also abwegigen Metaboliten beruhen konnte haben wir bisher gar keine Belege

Fur verminderte Empfindlichkeit jener Zellen im Hypothalamus oder Vorderlappen die die Reglerimpulse empfangen mussen haben wir zwar manche hinweisenden Indizien aber kaum Beweise

Jene Hyperthyreosen die nach Kohlenoxyd oder Bleivergiftung nach Enzephalitis (s S 64) entstehen kann man zwar hier heranziehen weil dabei Zellen in diesen Zentralbereichen sich auch histologisch geschadigt erweisen aber da das Verhalten des Thyreotropin in diesen Fällen nicht untersucht ist konnen sie auch nicht als Beweise fur eine vermindert empfindliche Ruckmeldebahn herangezogen werden

Wenn Zwischenhirnnarkotika wie Prominal das proteingebundene Jod im Serum senken so kann das kaum durch einen humoralen Mechanismus zustande gekommen sein eher ware an eine Unterdruckung unphysiologischer neuraler Impulse zu denken die der Schilddruse vom thyreogen ubererregten Sympathikuszentrum her zufließen

Der Schreckbasedow[4] ist als Beweismittel auch nicht zu verwerten da ja dabei der Thyreotropingehalt erhoht gefunden wurde

All dies zeigt nur daß beim Morbus Basedow die normalen Wechselbeziehungen zwischen Schilddruse und Hypophysenvorderlappen aus den Fugen geraten sind wie es dazu gekommen ist konnen wir aus heute bekannten experimentellen Befunden noch nicht entnehmen

Da die chirurgische Resektion oder die antithyreoidale Behandlung der Hyperthyreosen klinisch gut wirksam sind obwohl sie nur an der Schilddruse allein

[1] *Greer M A* (1952)
Ganong W F es (1954)
[3] *Ganong W F* es (1955)
Eickhoff W (zusammenfassende Darstellung 1951)

angreifen und Hypophyse Hypothalamus und ihre Verbindungsbahn unberuhrt lassen wird man zu der Annahme gefuhrt das die Basedowsche Erkrankung in der Schilddruse zentriert ist und daß die eigentliche Ursache fur ihre Entwicklung in der Schilddruse selbst liege Bisher gibt es noch kaum Spekulationen wie man sich eine solche Ursache vorstellen soll hier sei nur der Fall besprochen daß Thyroxin selbst zu dieser Ursache geworden ware

Im Zytoplasma des Thyreozyten findet sich die hochste Konzentration von Thyroxin die in einer Korperzelle zustande kommen kann (s S 24) Der Sauerstoffverbrauch der Thyreozyten mußte also sehr hoch sein wenn nicht Vorkehrungen bestünden daß Thyroxin am Ort seiner Bildung unwirksam bleiben muß Entweder muß also Thyroxin in blockierter Form vorliegen oder die Mitochondrien der Thyreozyten mussen fur Thyroxin refraktär sein Hier ware also in der Schilddruse ein Analogiefall gegeben zu den Mukosazellen von Magen und Darm die ja vor der Wirkung ihrer eigenen proteolytischen Produkte geschützt werden mussen Um dies zu erreichen werden in solchen schutzbedurftigen Zellen Wirkstoff und empfindliches Substrat raumlich voneinander getrennt oder Fermente werden erst deblockiert und dadurch wirksam wenn sie nicht mehr auf das empfindliche Substrat treffen konnen

Fur den Fall der Schilddruse kann man sich nun gut vorstellen daß eine solche Schutzeinrichtung des Thyreozyten verlorengehen kann wenn die Schilddruse längere Zeit zu stark beansprucht wurde Tatsachlich entwickeln sich ja Hyperthyreosen häufig nur in einer bereits kropfig veranderten Schilddruse Wenn dadurch der Schutz des Thyreozyten vor seinem eigenen Thyroxin zunehmend verlorengeht etwa durch eine gestorte Globulinbildung ungenugende Mukoproteinsynthese u ä so muß der Stoffwechsel des Thyreozyten ansteigen und dabei auch die Biosynthese der Schilddrusenhormone beschleunigen Nach dieser Auffassung ware also der Basedow eine Hyperthyreose der Thyreozyten In diesem Zustand mußte die Schilddrusenfunktion zwar noch auf Thyreotropin reagieren da die Biosynthese noch weiter lauft aber ihre ubersteigerte Hormonbildung wurde dem eben noch normalen Bedarf der Peripherie nicht mehr angepaßt sein Die Aktivitat der Thyreozyten ware dann mehr abhangig von ihrem gesteigerten Stoffwechsel durch das an Ort und Stelle gebildete Thyroxin als von den Forderungen der Peripherie sie wurde sich also weitgehend entzugelt erweisen

Bei der normalen Regulierung der Schilddrusenfunktion uber den Reglerkreis wirkt wohl das Produkt der Schilddruse auch auf ihre eigenen Zellen zuruck nachdem die Thyroxinwirkung den großen Kreis uber has Blutserum (Bahnen 1—2 und 5—8—2 der Abb 17) oder den noch großeren uber die periphere Korperzelle durchlaufen hat (Bahnen 4—6—2 und 4—7—8—2 der Abb 17) Bei der hier skizzierten Hypothese ist der Kreislauf der Thyroxinwirkung auf verhangnisvolle Weise außerst verkurzt worden Der Basedow ware demgemaß die Folge eines *inneren Kurzschlusses* im Kreislauf der Thyroxinwirkung (vgl Abb 10)

Die gunstige Wirkung therapeutischer Maßnahmen ware mit dieser Hypothese ohne Schwierigkeit zu vereinbaren Da diese postulierte Hyperthyreose in jedem Thyreozyten einzeln auftreten kann und topografisch verschieden ist auch verstandlich daß der Basedow in verschieden schwerem Grad auftreten kann daß sich hyperthyreotische Knoten ausbilden konnen und daß auch die Restschilddruse nach der Operation sich noch entzugelt verhalt Die eben skizzierte Auffassung steht mit experimentellen Befunden und der klinischen Erfahrung nicht in Widerspruch und bietet Moglichkeiten zur experimentellen Nachprufung Ihre kurze Wiedergabe hier soll dazu anregen

C Wirkungsweise der Medikamente bei Schilddrusenerkrankungen

Die vorstehend dargelegte pathologische Physiologie zeigt die Indikationsgebiete bei denen Medikamente einzusetzen sind deren pharmakologische Wirkung im folgenden Abschnitt geschildert wird Die Therapie (Dosen Kontraindikationen Erfolge) wird im klinischen Teil besprochen ein kurzes Verzeichnis der Handelspraparate findet sich am Schluß

I Hormonelle Wirkstoffe

1 Schilddrusenstoffe

Schilddrusenstoffe dienen schon seit 1890 zur Substitutionstherapie bei unterwertiger Schilddrusenleistung Implantation von Drusen und Injektion von Preßextrakten waren die historischen Vorstadien fur die heutigen Arzneiformen die dem erstrebten Zweck geeignet angepaßt sind

a) Schilddrusenproteine

Glandulae thyreoideae siccatae sind in allen Landern offizinell Pulver aus getrockneter Schilddruse von Schlachttieren muß nach DAB 6 0 18% Jod in organischer Bindung enthalten frei von Jodid und anderen Jodverbindungen sein die in der nativen Schilddruse nicht vorkommen Bei Zimmertemperatur und trocken aufbewahrt bleibt es jahrelang wirksam Der darin enthaltene Wirkstoff ist Thyreoglobulin dessen Zusammensetzung je nach Tierart nur wenig wechselt Der vorgeschriebene Jodgehalt wird durch Vermischen geeigneter Drusenpulver eingestellt nur standardisierte Praparate durfen als Pillen oder Tabletten im Handel sein

Im Magen Darm Trakt wird das Thyreoglobulin verdaut und das Thyroxin und Trijodthyronin freigesetzt Daher sind auch Glandulae thyreoideae siccatae — auf gleichen Jodgehalt bezogen — wirksamer als oral gegebenes Thyroxin Wahrscheinlich sind schon proteolytisch entstandene Spaltstucke wirksam

Die Dosierung muß jedem Fall individuell sehr angepaßt sein Kleinste Arzneiform 0 1 g rezeptpflichtig Eine kleinere Dosis z B 0 025 g in der Tablette ware erwunscht da in der Klinik haufig niedriger als 0 1 g dosiert wird Das Praparat wirkt besonders zuverlassig und ist preiswert

Gereinigte Praparate die auch injizierbar sind erhalt man aus Extrakten nativer Schilddrusen durch fraktionierte Proteinfallung Solche Proteine enthalten 0 4 bis 0 8% Jod sind wasserloslich und konnen oral oder als Injektion gegeben werden Naturlich mussen sie biologisch im Vergleich zu Gland thyreoid sicc ausgewertet sein (S 122)

Nach klinischen Erfahrungen wirken 100 mg Gland. thyreoid. sicc. etwa ebenso wie 20 bis 50 γ l-Trijodthyronin oder wie 0,1 bis 0,2 mg d,l-Thyroxin.

Alle hier erwähnten Schilddrüsenproteine, die arzneilich verwendet werden können, haben volle thyreomimetische Wirksamkeit. In den meisten Fällen wird die orale Darreichung zweckmäßiger sein als die Injektionsform, da diese Proteine langfristig wirken. Allerdings muß eine Latenzzeit von 3 bis 4 Tagen vergehen, bis ihre Wirksamkeit zutage tritt, die sich dann bei täglicher Weiterdarreichung des Präparates steigert, bis ein für die betreffende Dosierung charakteristisches Wirkungsniveau erreicht ist; nach dem Absetzen der Präparate hält die Wirkung noch etwa 8 bis 10 Tage an.

Auch durch Injektion von Schilddrüsenproteinen kann man die Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt nicht wesentlich abkürzen.

Handelsformen dieser Schilddrüsenpräparate vgl. S. 125.

b) Thyroxin, Trijodthyronin

Beide Stoffe werden synthetisch hergestellt. Thyroxin als Arzneistoff ist gewöhnlich ein Gemisch aus der d- und l-Form, beim Trijodthyronin als Arzneistoff handelt es sich immer um das 3,3',5-Isomere (Nr. b der Abb. 8, S. 23). Es wird als reine l-Form hergestellt. Beide sind weiße Pulver, in Wasser als freie Aminosäuren sehr wenig löslich. Auch das Mononatriumsalz ist noch schwer löslich, erst das Dinatriumsalz löst sich gut in Wasser; die Lösung reagiert aber alkalisch.

Thyroxin und Trijodthyronin werden meist oral gegeben[1, 2]. Thyroxin zuweilen auch injiziert, da wegen seiner schlechten Löslichkeit die orale Resorption manchmal unregelmäßig wird.

Die l-Formen beider Stoffe sind 1,5- bis 10mal wirksamer als die d-Formen. Diese weite Spanne in ihrer Wirksamkeit erklärt sich daraus, daß die d-Form sogar völlig wirkungslos sein kann, weil sie unausgenutzt bleibt, oder im Idealfall voll wirksam wird, weil sie in die l-Form umgewandelt wird. Aus dem Wettlauf beider Vorgänge ergibt sich dann die endgültige Wirksamkeit der d-Form. Alle klinischen Dosen von Thyroxin beziehen sich auf Gewichtsmengen des Gemisches der d- und l-Form. Reines l-Thyroxin ist etwa 4mal wirksamer als dl-Thyroxin[3].

Thyreoglobulin, Thyroxin und Trijodthyronin sind alle spezifisch thyreomimetisch wirksam, haben gleiche Angriffspunkte, Wirkungsmechanismen und unterscheiden sich nur durch den Grad und zeitlichen Ablauf ihrer Wirkung. Gewöhnung an Schilddrüsenhormone tritt nicht ein, wie das ja bei einem physiologischen Wirkstoff die Regel ist.

Trijodthyronin wird rasch resorbiert und tritt am raschesten von allen Schilddrüsenpräparaten aus der Blutbahn in die Zelle über, da es an Serumproteine kaum gebunden wird[4, 5]. Schon 5 Minuten nach der Injektion ist es in Leber, Niere, Muskel, Herz und Gehirn nachweisbar[6]; seine Ausscheidung beginnt sofort. Es kreist nur halb so lange im Serum wie Thyroxin[4].

[1] *Starr* es. (1953)
[2] *Starr* es. (1954)
Tabachnick es. (1956)
[4] *Sterling* es. (1954)
[5] *Deiss* es. (19.3)

Thyroxin wird gut resorbiert tritt aber aus dem Blutserum nur langsam in die Zellen uber da es relativ fest von spezifischen Plasmaproteinen getragen wird und in dieser Form lange im Blut kreist Die Wirkung tritt daher erst im Laufe von Tagen ein

Auch Trockenpulver oder gereinigte Extrakte aus Schilddruse die ja im wesentlichen Thyroxin enthalten wirken erst mit dieser tagelangen Latenzzeit Aus diesem Grunde kumuliert sich die Wirkung taglicher Gaben Thyroxin oder Schilddrusenpulver und Thyreoglobulin wahrend bei Trijodthyronin keine Kumulation auftritt

Thyroxin in Dosen von mehr als 0 3 mg auf einmal zu injizieren ist unzweckmaßig weil sonst die Bindungsfahigkeit der spezifischen Serumproteine uberschritten wird und uberschussiges Thyroxin abgebaut und ausgeschieden wird Bei oraler Gabe braucht man von Thyroxin das Doppelte von Trijodthyronin nur etwa das gleiche der s c Gabe

Das Vehikel mit dem der Wirkstoff im Blut transportiert wird ist also fur Beginn und Dauer der Wirkung recht wesentlich

Thyroxin wirkt also langsam und nachhaltig Trijodthyronin dagegen rasch und kurzfristig Außerdem wirkt Trijodthyronin 4 bis 5mal starker als gleiche Gewichtsmengen Thyroxin[1] Beide Stoffe wirken also recht verschieden und es liegt nahe anzunehmen daß ihre Sekretion verschiedenen Aufgaben im Korper dient *Inwieweit die Schilddruse die beiden Stoffe unabhangig voneinander* sezernieren kann ist bisher noch kaum untersucht

Die rasch einsetzende und abklingende Wirkung des Trijodthyronins macht es fur die Klinik besonders geeignet

Bei gewissen Fallen von Hypothyreose wirkt Thyroxin kaum wohl aber Trijodthyronin z B auch beim Hypometabolismus primarem und sekundarem Myxodem Wenn man aber mit Trijodthyronin behandelt so wird das einige Tage spater gegebene Thyroxin ebenfalls wirksam Trijodthyronin wirkte also als Schrittmacher und hat dem Thyroxin den Weg gebahnt Man erklart dies damit daß Trijodthyronin in die Zellen eindringen konnte dort den Stoffwechsel steigerte wodurch Membranen durchlassiger wurden so daß jetzt auch Thyroxin in die Zelle eindringen kann[2]

Trijodthyronin mobilisiert durch seine Stoffwechselsteigerung thyreotropes Hormon rascher als Thyroxin und bewirkt da es rasch wieder ausgeschieden wird bei kurzfristiger Darreichung keine Hyperthyreoseerscheinungen

Trijodthyronin laßt sich klinisch leichter dosieren als Thyroxin weil die biologische Wirkung einer bestimmten Dosierung schon nach 2 Tagen sichtbar wird bei Thyroxin aber erst nach 10 bis 14 Tagen Trijodthyronin ist daher vorteilhafter zur Unterdruckung der strumigenen Wirkung antithyreoidaler Mittel Da antithyreoidale Substanzen auch durch die Plazenta auf den Fotus ubergehen und bei der Frucht strumigen wirken, muß auch dies durch Schilddrusenhormon verhindert werden Dabei ist aber Thyroxin wirksamer als

[1] *Heming es* (1953)
[2] *Lehninger A L* (1956)

Trijodthyronin da Trijodthyronin nur zu kurz im Blut der Mutter kreist und daher die Plazentarschranke nicht uberwindet Thyroxin das langer kreist durchdringt die Plazentarschranke langsam aber sicher es geht auch in die Milch uber

Fur die Steuerung der Radiojodaufnahme in die Schilddruse bei der Radiojodtherapie ist das fluchtig wirkende Trijodthyronin zweckmaßiger als Thyroxin Gibt man Trijodthyronin so kann man den Bedarf der Peripherie an Schilddrusenhormon decken und dadurch erreichen daß Radiojod sich langer in den Zellen der Schilddruse oder ihrer Malignommetastasen halt Gibt man einige Stunden nach der Radiojoddosis kleine Mengen Trijodthyronin so kann man die Ausscheidung des Radiojods aus der Schilddruse und seine Verstreuung in das gesunde Gewebe vermindern

Trijodthyronin reichert sich bevorzugt in Ovarien an[1] Thyroxin dagegen nicht Dies erklart warum Trijodthyronin bei den gynakologischen Erscheinungen der Hyperthyreose wirksamer ist als entsprechende Dosen Thyroxin Auch mannliche Infertilitat reagiert auf Trijodthyronin auffallig besser als auf Thyroxin

Alle thyreomimetischen Praparate hemmen uber den Reglerkreis das thyreotrope Hormon und damit die Aufnahme von Jodid in die Schilddruse Bei Trijodthyronin braucht dabei gar keine Erhohung des eiweißgebundenen Jods einzutreten denn Trijodthyronin inaktiviert das thyreotrope Hormon durch eine kurze Stoffwechselsteigerung in der Peripherie so rasch daß als Folge davon das proteingebundene Jod im Serum sogar sinkt Trijodthyronin ist dabei 5 bis 6mal wirksamer als Thyroxin Die Annahme daß Thyroxin in der Peripherie immer erst zu Trijodthyronin dejodiert werden mußte[2] hat sich nicht bestatigen lassen

Tabletten mit Schilddrusenpulver und Thyroxin mussen vorsichtig dosiert werden da bei fortgesetzten Gaben die Wirkung sich kumuliert erst nach 10 bis 14 Tagen voll in Erscheinung tritt und auch nach Absetzen der Dosis noch 8 bis 10 Tage lang anhalt Da man die Reaktionsweise des Kranken nicht immer vorher weiß ist es zweckmaßig diesen mit einer kleinen Dosis Trijodthyronin vorzutesten denn dabei erkennt man seine Empfindlichkeit viel schneller als bei dem so trage wirksam werdenden Thyroxin

Die Zeichen der Überdosierung aller thyreomimetischen Praparate entsprechen den vorstehend ausfuhrlich geschilderten Symptomen der Hyperthyreose Sie treten bei Thyroxin und den Thyreoproteinen erst nach tagelanger Überdosierung in Erscheinung manchmal sogar erst nach 1 bis 2 Wochen Diese spate Wirkung ist bei Festsetzung der klinischen Dosierung ein Nachteil Bei Trijodthyronin zeigt sich die Wirkung zu hoher Dosen sofort in Tachykardie ubermaßigem Schwitzen Unruhe und Übererregbarkeit Nach Absetzen dieses Praparates verschwinden diese Erscheinungen innerhalb von 2 Tagen und man kann mit einer kleineren Dosis Trijodthyronin weiterbehandeln wahrend man bei den anderen thyreomimetischen Mitteln wochenlang hatte abwarten mussen

Bei alteren Kranken oder Personen deren Herz nicht voll leistungsfahig ist muß man Trijodthyronin sehr vorsichtig dosieren (bei 25 γ beginnend) Durch

---

[1] *Gross* (1955)
Starr P und Mitarbeiter (1953)
[2] *Albrecht* (1951)

größere Dosen wird der Stoffwechsel so rasch angefacht, daß Herz und Kreislauf dieser brüsken Erhöhung nicht mehr folgen können und anginöse Attacken, ja sogar plötzliches Versagen zu befürchten sind (vgl. S. 66).

Alle auf S. 42–71 geschilderten Auswirkungen ungenügender Schilddrüsenfunktion sind Indikationen für Schilddrüsenhormone in Form von Thyroxin, Trijodthyronin oder Thyreoproteinen.

Außer zur Substitution werden thyreomimetische Präparate noch angewandt, um die Heilung von Knochenbrüchen zu beschleunigen, die Resistenz gegenüber Infektionen zu steigern, zur Anregung der Diurese und gelegentlich auch zur Behandlung der Fettleibigkeit (als aktivierende Maßnahme[1]).

c) Chemische Verwandte des Thyroxins mit thyreomimetischer Wirkung

Bei Stoffen, die in ihrer chemischen Konstitution dem Thyroxin ähnlich gebaut sind (Thyroxinanaloge), ist zu erwarten, daß sie etwas andere Wirkungen als Thyroxin haben und vielleicht pharmakologische Vorzüge vor Thyroxin besitzen.

Thyroxamin, das durch Abspaltung der Carboxylgruppe aus dem Thyroxin entstanden ist, hat nur ein Fünftel der stoffwechselsteigernden Wirkung des Thyroxins, ist dagegen zur Sensibilisierung für adrenergische Impulse hochwirksam. Die Wirksamkeit des entsprechenden Amins des Trijodthyronins ist noch nicht vollständig untersucht. Werden an Stelle der Alaninseitenkette des Thyroxins bzw. Trijodthyronins verwandte chemische Gruppierungen gesetzt, so erhält man Stoffe mit besonderen Wirkungen, die auch therapeutisches Interesse verdienen.

Die Formylanalogen senken zwar noch den Cholesteringehalt in Leber und Serum, verhüten aber die strumigene Wirkung antithyreoidaler Mittel nicht mehr, melden also an den Hypophysenvorderlappen nicht mehr zurück.

Die Essigsäureanalogen, die man als TETRAC und TRIAC bezeichnet, wurden schon auf S. 30 besprochen, senken ebenfalls den Cholesteringehalt im Plasma schon in einer Dosierung, die nicht zum Anstieg des Grundumsatzes führt. Bei längerer Darreichung wird TRIAC schlecht vertragen. Bei myxödematösen Kranken erwies sich TETRAC aber thyreomimetisch voll wirksam.

Die Fähigkeit zur Rückmeldung an die Hypophyse im Reglerkreis ist bei vielen Thyroxinanalogen klinisch noch nicht genügend untersucht, so daß zur Zeit noch kein synthetisches Mittel empfohlen werden kann, das thyreotropes Hormon inaktiviert, ohne gleichzeitig den Stoffwechsel zu steigern. Präparate mit antithyreotroper Wirksamkeit vgl. S. 108.

Als Handelspräparate sind die oben erwähnten Thyroxinanalogen noch nicht verfügbar.

2. Thyreotropin

Thyreotropin kann zur Substitutionstherapie bei ungenügender Anregung der Schilddrüse durch die Hypophyse herangezogen werden[3].

Thyreotropin wird aus der Adenohypophyse von Schlachttieren gewonnen. Es ist wasserlöslich und ziemlich empfindlich, beim Kochen, ja sogar schon bei längerem Stehen wäßriger

[1] Yearbook of Drug Therapy 1957, S. 61, 389.
[2] *Trotter* (1955/1957).
[3] *Grab* (1932).

Losungen bei Zimmertemperatur geht seine Wirksamkeit verloren Es wird daher in Trocken ampullen geliefert Als Proteohormon wird es bei oraler Gabe verdaut und unwirksam muß also parenteral gegeben werden

Nach s e Injektion wird es rasch resorbiert und unterliegt dem gleichen Schicksal im Korper wie das endogen gebildete thyreotrope Hormon Es verschwindet rasch aus dem Kreislauf auch beim Tier ohne Schilddruse Mit der Zeit wird es inaktiviert aber nicht nur in der Schilddruse sondern auch im peripheren Gewebe mit lebhaftem Stoffwechsel[1] Kreisen großere Mengen im Blutserum so wird es im Harn in wirksamer Form ausgeschieden und kann dort nachgewiesen werden (Nachweisverfahren S 122)

Seine chemischen Eigenschaften und physiologischen Wirkungen sind schon auf S 56 beschrieben

Handelspraparate von Thyreotropin sind hochgereinigt enthalten kaum mehr Beimengun gengen von gonadotropen und kortikotropen Hormon n auch keine Wirkstoffe aus dem Hinterlappen

Thyreotropin wirkt naturlich nur wenn noch Schilddrusengewebe vorhanden ist das angeregt werden kann Bei reagierender Schilddruse kann man durch entsprechende Dosen (3 Tage je 500 I E) innerhalb weniger Tage alle Wirkungen der Schilddrusenhormone hervorrufen z B den Grundumsatz sowie die sympa thische Erregbarkeit steigern usw

Außer zur Substitutionstherapie beim hypophysar bedingten Myxodem kann man Thyreotropin auch zur funktionellen Diagnostik ausnutzen[2] in Verbindung mit Radiojod (siehe Klinischer Teil S 140) und zur Therapie mit Radiojod (siehe Klinischer Teil S 199)

Spricht die Schilddruse noch auf arzneiliches thyreotropes Hormon an so speichert sie mehr Radiojod Bei Schilddrusenmalignom laßt sich uber den gleichen Mechanismus die Speicherung von Radiojod in den Tumorzellen durch Thyreotropin steigern die Thyreozyten stehen dann unter starkerer Strahlen wirkung des Radiojods Bei wiederholten Gaben von thyreotropem Hormon laßt seine Wirksamkeit im Laufe von 3 bis 4 Wochen nach weil sich im Organismus Antikorper gegen das Arzneipraparat gebildet haben

Es handelt sich dabei nicht um Antihormone sondern nur um Antikorper die spezifisch gegen den Proteintrager des tierischen Hormons gerichtet sind der fur den Menschen korper fremd ist Mit Thyreotropin aus anderen Tierarten kann man diese Refraktarphase durch brechen Toxische Wirkungen durch zu lange Darreichung des Thyreotropins sind bisher nicht bekanntgeworden

Wegen der Ausbildung dieser Refraktarphase wird mit Thyreotropin nie langer als etwa 3 Wochen behandelt dann muß eine Pause von 4 bis 6 Wochen eingelegt werden nach deren Ablauf das arzneiliche thyreotrope Hormon wieder wirksam ist Eine Kombination von Thyreotropin mit Thyroxin Trijodthyronin oder Jod ist wenig sinnvoll da dadurch das thyreotrope Hormon rasch inaktiviert wird

Handelspraparate vgl S 125

[1] *Levey* es (1957)
[2] *Grab* (1932)

II Jod und Schilddrüse Andere Halogenide

1 Pharmakologie von Jod und Jodverbindungen

Für die Schilddrüse als Zentrum des Jodstoffwechsels haben nur bestimmte chemische Bindungsformen des Jods pharmakologische Bedeutung Die Jodide elementares Jod und jene organischen Jodverbindungen deren Jod rasch genug in die Jodidform übergeführt werden kann

In Jodoform jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln und manchen anderen Stoffen (vgl S 125) ist das Jod so fest gebunden daß es zu einer Wirkung daraus abgespaltenen Jods auf die Schilddrüse nur kommt wenn diese Stoffe wasserlöslich sind sehr fein verteilt sind lange genug im Organismus verweilen oft wiederholt gegeben werden kurz wenn die Bedingungen zur Abspaltung des Jods durch Dejodasen begünstigt werden Bei Stoffen die nur kurz im Körper verweilen und rasch wieder ausgeschieden werden und/oder die nur lipoidlöslich sind sind die Voraussetzungen für die fermentative Jodabspaltung ungünstig

Tabelle 4

Jodgehalt von Nahrungsmitteln in γ/100 g Frischgewicht

Der Jodgehalt pflanzlicher Nahrungsmittel hängt wenig von der Pflanzenart ab sondern hauptsächlich vom Standort insbesondere dem Jodgehalt des Oberflächenwassers Je mehr Wasser eine Pflanze beim Wachstum verbraucht hat um so jodreicher kann sie werden Daraus erklärt sich daß in Gegenden mit sehr jodarmem Wasser auch alle Pflanzen jodarm sind Alimentarer Jodmangel ist daher die Regel

Die nachstehenden Zahlen sind im gleichen Maßstab (γ/100 g Frischgewicht) angegeben um mit den Jodgehalten tierischer Organe vergleichbar zu sein (vgl Tab 1 S [illegible]8)

Spinat	55 γ/100 g	Milch	1 γ/100 g
Rüben	5	Butter	10 γ
Äpfel Birnen	2—4	Eier	2—6
Karotten Kohl Mangold	2	Rindfleisch	0 5—2 [illegible]
Kartoffel geschält	1—2	Lebertran	337
Brot	1 [illegible]		
Trinkwasser	0 00—0 2 und mehr		
Mineralwasser	bis 104 (Schuls Tarasp)		
Mineralwasser	3485 (Wiessee)		

Höhere Pflanzen brauchen wahrscheinlich kein Jod Mit dem Abwerfen der Blätter im Herbst verzichtet die Pflanze auch auf deren gesamten Jodbestand Jod der Pflanze zu 87 bis 95 organisch gebunden hauptsächlich an Protein In Milch [illegible] des Jods gebunden an Fett und Protein

Aus T v *Fellenberg* Biochemische Zeitschrift 139 371 (1923)

In Kropfgebieten sind die tierischen Nahrungsmittel meist besonders arm an Jod Milch enthält nur etwa [illegible] Eier nur [illegible] des Jodgehaltes verglichen mit den Jodwerten kropffreier Gegenden *(Eggenberger)*

Elementares Jod löst sich leicht in Lipoiden z B auch Salben Fetten Alkohol in Wasser löst es sich nur zu 0 025% leicht dagegen wieder in wäßriger Jodkalilösung In dieser Form wird es als Lugolsche Lösung (1 g J + 2 g KJ Wasser ad 100 ml) oder amerikanische Plummersche Lösung (5 g J + 10 g KJ Wasser

ad 100 ml) arzneilich angewandt Zur Berechnung der Dosen müssen die Gewichtsmengen elementaren Jods und der Jodidanteil des KJ zusammengezählt werden (vgl Tab 5) Elementares Jod geht namlich schon bei Zimmertemperatur in

Tabelle 5

Jodgehalt einiger Medikamente in mg

Tropfenzahl	Deutsche Lugol Lsg mg J	Amerikanische Plummer Lsg mg J	1 %ige KJ Losung mg J
1	1 3	6 3	0 4
3	3 8	19 0	1 1
5	6 3	31 6	1 9
10	12 6	63 2	3 8

100 mg	Dijodtyrosin	enthalten	58 mg J
1 Dragée	Jobramag	enthält	10 mg J
1 ml	Endojodin	enthält	118 mg J
1 Tabl	Astrumin	enthält	77 γ J

Lugolsche Losung 1 g J + 2 g KJ Wasser ad 100 ml
Plummersche Losung 5 g J + 10 g KJ Wasser ad 100 ml

Dampfform uber und wird daher sowohl durch die Haut und Lungen rasch resorbiert wie auch in waßriger Losung bei oraler Gabe und von ungesattigten organischen Verbindungen z B in Proteinen oder Fetten sofort gebunden und dann innerhalb kurzer Zeit durch Dejodasen in Jodidform ubergefuhrt Letztlich wird alles aufgenommene Jod zu Jodid

Jodide haben mehrere pharmakologische Wirkungen die alle fur die Arzneitherapie der Schilddrusenerkrankungen wichtig werden konnen

a) Jod ist Baumaterial fur die Biosynthese der Schilddrusenhormone Beim endemischen Kropf und bei der Hyperthyreose kann durch Gaben von Jod die Bildung von Schilddrusenhormonen gesteigert werden

b) Jodide blockieren die Hormonbildung in der Schilddruse durch kompetitive Hemmung Es bildet sich dabei ein homoostatisches Gleichgewicht aus (vgl S 26)

c) Jodide bringen unter gewissen Umstanden die Gefahr des Jodbasedow mit sich

d) Jodide fordern die Bildung von Thyreoglobulin und wahrscheinlich auch anderen Bestandteilen des Kolloids und dessen Speicherung in den Follikeln

e) Jodide hemmen die Wirksamkeit des Thyreotropins das sie inaktivieren

f) Schadigende Wirkungen des Jods beruhen auf Anwendung in ungeeigneter Dosierung und/oder ubergroßer Empfindlichkeit des Korpers fur Jod

Die Entscheidung welche der vorgenannten Jodwirkungen eintritt hangt von der Einzeldosis der Behandlungsdauer und der gegebenen Aktivitatsphase der Schilddruse ab

Nachstehende Tabelle (Tabelle 6) gibt eine Übersicht uber die therapeutisch *angewandten Joddosen und ihre dazugehorigen pharmakologischen Wirkungen*

Tabelle 6
Pharmakologische Wirkungen
der therapeutisch angewandten Tagesdosen von Jod

Indikationen	Pharmakologische Wirkungen	Übliche Dosen	Dosis als Vielfaches der kropfverhutenden Dosis
1 Kropfprophylaxe kropfverhutende Dosis	Fordert die Biosynthese bei subminimaler Versorgung	0 1 (—0 2) mg	1
2 Jodbader gegen Atherosklerose	Extrathyreoidale Thyroxin Bildung ?	0 06 mg	0 6
3 Behandlung der Hyperthyreose	Kompetitive Hemmung	6 mg	60 } Überschnei dungen in
4 *Gefahrenzone des* Jod Basedow	*Beschleunigt Hormon Aus* schuttung	ca 6 mg	ca 60 } der Wir kung mög
5 Präoperative Jodbehandlung nach *Plummer* (1923)	Fordert Kolloidbildung hemmt Hormonausschuttung	50 mg	500 } lich
6 Behandlung der toxischen Krise	Mildert die Auswirkungen d plotzlichen Überschuttung des Korpers mit Schilddrusenhormonen	500—1500 mg	5000—15000

Dabei fällt der große Unterschied der Dosen auf die angewandt werden mussen um die gewunschten Wirkungen zu erzielen Schon allein dies ist ein wichtiger Hinweis darauf daß der Wirkungsmechanismus der Jodide bei den aufgezahlten Dosierungen und den dadurch ausgelosten Wirkungen ganz verschieden sein muß

Im folgenden versuchen wir die einzelnen Jodwirkungen zu deuten soweit dies heute schon moglich ist

Zu a) Der optimale Tagesbedarf an Jod betragt 0 1 bis 0 2 mg wird er für langere Zeit unterschritten so kommt es zur Vergroßerung der Schilddruse Zur Kropfvorbeugung werden schon von alters her benutzt Jodhaltige Salben, Bader und Trinkkuren mit Jodquellen (Tolz Wiessee in Oberbayern Bad Hall und Goisern in Österreich)

Urkunden belegen *daß diese Quellen schon seit 250 Jahren* verwendet werden als Wasser das die Kropf vertreibt Kontrollierte Jodprophylaxe und individuelle Therapie des Kropfes sind die modernen Formen mit denen man die Forderung der Hormonsynthese durch Jodide ausnutzt (vgl Klin Teil S 235 238)

Beim Bad in Jodquellen werden geringe Mengen elementares Jod mit der Atemluft aufgenommen, außerdem dringen Jod und Jodide in die Haut ein und werden auch noch stundenlang nach dem Bad resorbiert. Nach Messungen mit radioaktivem Jod werden in einem Vollbad etwa 65 γ Jod resorbiert, elementares Jod etwa 10mal rascher als Jodide. Das perkutan aufgenommene Jodid gelangt in die Zellen und kann dort auf zweifache Weise wirksam werden: Es ermöglicht eine lokale Thyroxinbildung (vgl. S. 37), die für periphere Zellen recht bedeutungsvoll sein kann, und es verschiebt das Gleichgewicht bei Dejodierungsvorgängen, so daß endogene Schilddrüsenhormone langsamer dejodiert werden. Weitere pharmakologische Wirkungen des perkutan aufgenommenen Jods, wie Änderung der Membrandurchlässigkeit, Fermentaktivierung usw., sind möglich, aber bisher kaum untersucht. Die kropfverhütende Wirkung der Jodbäder und Jodquellen wurde schon erwähnt. Weitere Wirkungen auf die gesunde oder kranke Schilddrüse sind durch Jodbäder kaum zu befürchten.

Zu b) Die kompetitive Hemmung der Hormonbildung (vgl. S. 26) durch Jodide kommt bei Ratten dann zustande, wenn der Jodidgehalt des Serums den Schwellenwert von 35 γ% überschreitet[1]. Dies zeigt, daß erst der 30fache Überschuß über den normalen Jodidwert des Serums die Hormonbildung blockiert. Dies beruht auf der Besetzung der Jodinase mit fermentativ nicht aktiviertem Fremdjod (vgl. S. 26). Die Schilddrüse sammelt zwar noch Jodid, aber die Hormonbildung hört auf.

Diese Wirkung nutzt man bei der Behandlung der Hyperthyreosen mit Lugolscher oder Plummerscher Lösung aus. Eine solche Jodbehandlung, die früher die einzige Arzneitherapie des Basedow war, wurde aber in Deutschland zugunsten der antithyreoidalen Substanzen zurückgestellt, da ihre Wirkung nicht sicher genug ist und außerdem nicht ungefährlich. Jod, Jodide, Dijodtyrosin wirken alle gleich entsprechend ihrem Jodgehalt, die Art der Darreichung spielt keine Rolle. Die Dosis muß sich dabei etwas nach der Größe der Schilddrüse richten, ein weiterer Beweis dafür, daß es an der Schilddrüse direkt angreift. Seine Wirkung tritt rasch ein, sie ist nach wenigen Tagen klinisch erkennbar. Die weitere Besserung verläuft aber langsam.

Jodide in diesem Dosenbereich wirken dabei nur auf die Hormonsynthese in der Schilddrüse, nicht aber auf die bereits im Blut kreisenden Hormone. Hat man Schilddrüsentabletten überdosiert, kann man ihre Wirkung nicht nachträglich mehr durch Jodgaben dämpfen. Der Stoffwechsel der peripheren Gewebe kann durch Jodid weder in vivo noch in vitro unmittelbar und sofort verändert werden. Nach längerer Darreichung kann es zu einer extrathyreoidalen Thyroxinbildung kommen (vgl. S. 37) mit Steigerung des lokalen Stoffwechsels.

Zu c) Aus welchen Gründen die Jodbehandlung der Hyperthyreose nach anfänglicher Besserung in den „Jodbasedow" umschlägt, wissen wir nicht. Die einzelne Jodiddosis braucht dabei nicht erhöht worden zu sein. Diese plötzlich eintretende Verschlimmerung läßt an einen Sättigungsvorgang denken mit einem Überlaufmechanismus.

Ob das überschüssige Jodid nun die Hypophyse reizt und die Ausschüttung von Thyreotropin provoziert, ist durch Radiojoduntersuchungen und Bestimmung des Thyreotropinpegels

[1] *Wolff* cs (1948)
[2] *Rawson* (1948)
Loeser (1941/1950)

noch nicht direkt bewiesen Theoretisch lassen sich auch mehrere ande nismen annehmen Untersuchungen darüber fehlen bisher

Beim Jodbasedow handelt es sich um keine gesetzmäßig auf nung vielmehr tritt er nur bei einzelnen Kranken auf und se zudem in USA und Südeuropa geringer als in Nord und Konstitutionelle und regionale Faktoren wie etwa besondere F Thyreozyten spielen in seiner Pathogenese die Hauptrolle

Zu d) Eine klinisch wichtige Wirkung die pharmakologisch sucht ist besteht darin daß Jodidgaben die Bildung von Koll drüse anregen Dies müssen wir daraus entnehmen daß nach die Schilddrüsen fester werden in den Follikeln reichert sich hor Kolloid an die Durchblutung geht wesentlich zurück und die kleiner Die präoperative Behandlung mit beträchtlichen Do en Effekt erzielen da das durch die vermehrte Durchblutung aufg straffer wird und bei der Operation weniger stark blutet Bei d Jodids wird dem Schilddrüsenhormon offenbar eine Bindung an Anreicherung im Kolloid wieder aufgezwungen und dadurch frisch gebildetes Hormon direkt in den Kreislauf gelangt (vgl A

Auch diese Wirkung des Jodids wurde mit der Pathogenese des Jodbas hang gebracht Man nimmt dabei an daß durch die Jodwirkung die wieder mit Kolloid füllen und erst wenn sie an Kolloid überlaufen sol in den Jodbasedow bzw die toxische Krise kommen[1] Diese mechanist aber wenig überzeugend denn gerade bei der toxischen Krise wirken ja dosen geradezu lebensrettend Eher ist daran zu denken daß der Bestu Thyreozyten ler von konstitutionellen und genetischen Faktoren abhäng in die toxische Krise entscheidend ist Daß die Empfindlichkeit für Jodid man auch daraus erkennen daß es von Kindern meist gut vertragen w nehmendem Lebensalter unerwünschte Erscheinungen nach Jodidgaben h

Für die Praxis ist aber wichtig daß man mit diesen Joddos petitiv die Hormonbildung gemäß b) hemmen sondern auch des fertigen Hormons in die Blutbahn verzögern kann Durch b wird also die Überschwemmung des Körpers mit Schilddrü vermindert Nur auf das bereits kreisende Hormon hat das J mehr

Histologisch (vgl Abb 5a und b) zeigt sich diese Wirkung Rückverwandlung des unruhigen Gewebsbildes der Hyperthyreo Bild der normal tätigen Schilddrüse Dieser Involutionsvorg getrennt vom Jodstoffwechsel und tritt unabhängig vom Jod o der Schilddrüse ein Er kann auch dann noch zustande kom vorherige Gaben von antithyreoidalen Substanzen sowohl die auch die Hormonbildung in der Schilddrüse blockiert sind Am ist die Jodidwirkung auf die Kolloidbildung dann wenn die

Beim Bad in Jodquellen werden geringe Mengen elementares Jod mit der Atemluft aufgenommen, außerdem dringen Jod und Jodide in die Haut ein und werden auch noch stundenlang nach dem Bad resorbiert. Nach Messungen mit radioaktivem Jod werden in einem Vollbad etwa 65 γ Jod resorbiert, elementares Jod etwa 10 mal rascher als Jodide. Das perkutan aufgenommene Jodid gelangt in die Zellen und kann dort auf zweifache Weise wirksam werden. Es ermöglicht eine lokale Thyroxinbildung (vgl. S. 37), die für periphere Zellen recht bedeutungsvoll sein kann, und es verschiebt das Gleichgewicht bei Dejodierungsvorgängen, so daß endogene Schilddrüsenhormone langsamer dejodiert werden. Weitere pharmakologische Wirkungen des perkutan aufgenommenen Jods wie Änderung der Membrandurchlässigkeit, Fermentaktivierung usw. sind möglich, aber bisher kaum untersucht. Die kropfverhütende Wirkung der Jodbäder und Jodquellen wurde schon erwähnt. Weitere Wirkungen auf die gesunde oder kranke Schilddrüse sind durch Jodbäder kaum zu befürchten.

Zu b) Die kompetitive Hemmung der Hormonbildung (vgl. S. 26) durch Jodide kommt bei Ratten dann zustande, wenn der Jodidgehalt des Serums den Schwellenwert von 35 γ% überschreitet[1]. Dies zeigt, daß erst der 30fache Überschuß über den normalen Jodidwert des Serums die Hormonbildung blockiert. Dies beruht auf der Besetzung der Jodinase mit fermentativ nicht aktiviertem Fremdjod (vgl. S. 26). Die Schilddrüse sammelt zwar noch Jodid, aber die Hormonbildung hört auf.

Diese Wirkung nutzt man bei der Behandlung der Hyperthyreosen mit Lugolscher oder Plummerscher Lösung aus. Eine solche Jodbehandlung, die früher die einzige Arzneitherapie des Basedow war, wurde aber in Deutschland zugunsten der antithyreoidalen Substanzen zurückgestellt, da ihre Wirkung nicht sicher genug ist und außerdem nicht ungefährlich. Jod, Jodide, Dijodtyrosin wirken alle gleich entsprechend ihrem Jodgehalt, die Art der Darreichung spielt keine Rolle. Die Dosis muß sich dabei etwas nach der Größe der Schilddrüse richten, ein weiterer Beweis dafür, daß es an der Schilddrüse direkt angreift. Seine Wirkung tritt rasch ein, sie ist nach wenigen Tagen klinisch erkennbar. Die weitere Besserung verläuft aber langsam.

Jodide in diesem Dosenbereich wirken dabei nur auf die Hormonsynthese in der Schilddrüse, nicht aber auf die bereits im Blut kreisenden Hormone. Hat man Schilddrüsentabletten überdosiert, kann man ihre Wirkung nicht nachträglich mehr durch Jodgaben dämpfen. Der Stoffwechsel der peripheren Gewebe kann durch Jodid weder in vivo noch in vitro unmittelbar und sofort verändert werden. Nach längerer Darreichung kann es zu einer extrathyreoidalen Thyroxinbildung kommen (vgl. S. 37) mit Steigerung des lokalen Stoffwechsels.

Zu c) Aus welchen Gründen die Jodbehandlung der Hyperthyreose nach anfänglicher Besserung in den „Jodbasedow" umschlägt, wissen wir nicht. Die einzelne Jodiddosis braucht dabei nicht erhöht worden zu sein. Diese plötzlich eintretende Verschlimmerung läßt an einen Sättigungsvorgang denken mit einem Überlaufmechanismus.

Ob das „überschüssige" Jodid nun die Hypophyse reizt und die Ausschüttung von Thyreotropin provoziert[2], ist durch Radiojoduntersuchungen und Bestimmung des Thyreotropinpegels

[1] *Wolff* (1948)
[2] *Rawson* (1948)
[3] *Loeser* (1941/1950)

gleichzeitig eintreten können und sich dadurch überschneiden Gerade das Zustandekommen des Jodbasedow aber zeigt daß es neben der Dosierung auch entscheidend wichtig ist auf welche Aktivitätsphase der Schilddrüse das Jodid gerade trifft Dies ist der große *Unsicherheitsfaktor bei der Wirkung des Jods* der bei der Hyperthyreosebehandlung mit antithyreoidalen Substanzen wegfällt

Eine gesunde Schilddrüse wird durch gelegentliche Jodgaben weder beim Jodanstrich noch durch Jodkali sichtbar beeinflußt Überschüssiges Jodid wird rasch mit dem Harn vollständig ausgeschieden

2 Diagnostische und therapeutische Verwendung von Radiojod

Radiojod [1] ist der Trivialname für das radioaktive Jodisotop J^{131} das zu Diagnose und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen benutzt wird

Radioaktive Isotope verhalten sich chemisch ebenso wie ihre nichtradioaktiven Schwesterelemente sind aber durch empfindliche physikalische Verfahren in kleinsten Mengen nachzuweisen Durch Beimischung des radioaktiven Isotops kann man den Schicksalsweg des nichtradioaktiven Elementes also leichter verfolgen als bisher (= Spurjod = Tracer) Für Funktions und Lokalisationsdiagnose sowie für die Therapie der Hyperthyreosen und Karzinome sind radioaktive Isotope heute unentbehrlich geworden

Physikalische Vorbemerkungen

Seit *Joliot* und *Curie* 1934 gezeigt hatten, daß man radioaktive Elemente auch künstlich herstellen kann, sind 17 instabile Arten von Jodatomen bekannt geworden die durch Beschuß mit energiereichen Neutronen in Unordnung gebrachten Kernteile eines Atoms sind bestrebt sich wieder in die stabile Form umzulagern und bei dieser Umordnung der Kernteile wird Energie frei, die als Strahlung ausgesendet wird Ein solches strahlendes Atom ist radioaktiv Es unterscheidet sich von seinem stabilen Schwesteratom durch die Masse seines Kerns, hat also ein anderes Atomgewicht (das man als Index oben an das chemische Symbol schreibt) hat aber dagegen die gleiche Anordnung der Elektronen in der Hülle um den Kern herum, reagiert daher biochemisch genau so wie das stabile Schwesteratom und steht daher im periodischen System der Elemente an der gleichen Stelle (= iso topo)

Das für die meisten biologischen Versuche geeignete Jodisotop ist J^{131} geworden mit einer Halbwertszeit von 8 Tagen für manche Zwecke ist das kurzer lebige J^{132} (Halbwertszeit = 2 3 Stunden) besser geeignet[4,5]

J^{131} sendet β und γ Strahlen aus β Strahlen sind Elektronen, die nur etwa 2 mm tief in das Gewebe eindringen seine γ Strahlen sind kurzwelliger als Röntgenstrahlen und dringen mehrere cm in tierisches Gewebe vor Beide Strahlen führen zur Ionisation die man an der Schwärzung fotografischer Schichten, am Geiger Müller Zählrohr oder am Szintillationszähler erkennen kann

Die bei der Umlagerung jedes instabilen Atoms in seine stabile Form ausgesandten β und γ Strahlen führen zu einem Stromimpuls, der physikalisch nachgewiesen werden kann Dem in der Praxis verwendeten mechanischen Zählwerk ist ein elektrischer Untersetzer vorgeschaltet der nur jedes m te Ereignis am Zählwerk registriert da die Totzeit der mechanischen Zählwerke zu groß ist m ist dabei 10 100 usw

---

[1] *Schmeiser* (1953)
[2] *Hunbury* es (1954)
[3] *Hertz* es (1938)
[4] *Hamilton* es (1938/39)
[5] *Hare* es (1955)

hat Dann hauft sich unter dieser Jodidwirkung ein hormonarmes Kolloid in den Follikeln an In dieser Phase greift also das Jodid nicht am Jodstoffwechsel sondern an der Protein bzw Globulinsynthese der Thyreozyten an Es ist anzunehmen daß die beobachtete Hemmung[1] der proteolytischen Fermente des Follikels durch hohe Joddosen an dieser Kolloidanhaufung mitbeteiligt ist

Zu e) Die Angaben daruber wie durch Jod die Sekretion und Wirkung des Thyreotropins beeinflußt wird sind noch recht widerspruchsvoll da der zeitliche Ablauf der Reaktion meist nicht genugend beachtet wird Histologische Befunde mit indirekten Ruckschlussen auf das Thyreotropin sind ohne Analyse des Jodstoffwechsels kaum zu verwerten zumal ja die Adenohypophyse anscheinend mehrere thyreotrope Faktoren bildet die nicht alle gleichsinnig verandert zu sein brauchen

Gesichert ist dagegen der Befund daß durch elementares Jod das Thyreotropin inaktiviert wird Dies kommt schon in vitro zustande da es recht oxydationsempfindlich ist in vivo kommt noch hinzu daß auch Jod uber den Reglerkreis *der Ausschuttung von Thyreotropin entgegenwirkt und daß man daher Jod zur* Unterdruckung der strumigenen Wirkung der antithyreoidalen Substanzen verwenden kann Rationeller ist es aber in einem solchen Fall Thyroxin oder Thyreoidin zu verwenden Auch zur Behandlung des Exophthalmus wird Jod herangezogen da es auch den exophthalmogenen Faktor inaktiviert Geht die hyperthyreotische Stoffwechselsteigerung zuruck nimmt auch die Inaktivierung des Thyreotropins mehr und mehr ab

Recht wichtig fur die Deutung der Jodwirkungen scheint mir der klinische Befund zu sein daß bei der erfolgreich mit Jod behandelten Hyperthyreose vermehrt Thyreotropin im Harn ausgeschieden wird Das deutet darauf hin daß die bei der Hyperthyreose entgleisten Beziehungen zwischen Hypophyse und Schilddruse durch Jodgaben allmahlich wieder mehr ins Gleichgewicht gebracht werden Jod vermindert ja nach d) die Überschuttung des Korpers mit Schilddrusenhormonen und es entspricht durchaus dem normalen Ruckkoppelungsmechanismus wenn jetzt reaktiv die Ausschuttung von Thyreotropin zugenommen hat *Da Thyreotropin erst nach einigen Tagen im Harn auftritt* ist um diese Zeit die inaktivierende Wirkung des Jods fur Thyreotropin schon abgeklungen das Jod ist im Thyreozyten fixiert und die Ausschuttung des Hormons wegen der Kolloidvermehrung verzogert

Zu f) Die schadlichen Wirkungen des Jods hangen weniger von der Dosis ab sondern mehr von der Empfindlichkeit des Kranken Bei langerer Darreichung von elementarem Jod kommt es bei manchen Kranken zu Schnupfen Konjunktivitis Bronchitis Hautausschlage zeigen sich als Jodakne Erworbene Überempfindlichkeit gegenuber Jod ist haufig

Überblickt man die vorstehend diskutierten 6 Wirkungen der Jodide so sieht man daß sie bei ganz verschiedenen Großenordnungen in der Dosis zustande kommen Damit ist naturlich nicht ausgeschlossen daß mehrere der Wirkungen

[1] *de Robertis* es (1946)

Zu a) Zur Lokalisationsdiagnostik wird die räumliche Verteilung des Radiojods in Gewebsbezirken 1(—2) Tage nach einer Spurjoddosis von 100 bis 500 µC untersucht. Der Zähler ist auf einem Kreuztisch befestigt und wird zeilenförmig z. B. über die vordere Halsgegend bewegt und die Impulse werden auf einem fest eingespannten Film optisch registriert. Das Fenster am Zähler, das die Impulse durchläßt, ist klein und gegen seitlich eindringende Impulse durch Blei abgeschirmt. Am Ende der Messung hat man ein Szintigramm. Die auf dem Film enthaltenen Striche gleicher Dicke und Schwärze (die gleiche Impulszahl/Minute anzeigen) geben wie eine Gebirgskarte die Flächen gleicher Impulsdichte wieder.

Schilddrüsenadenome zeigen sich in ungleicher Verteilung des Spurjods, das sich weniger oder stärker anreichert als im benachbarten Gewebe. Durch Belastung mit thyreotropem Hormon kann man die Reaktionsfähigkeit der Thyreozyten prüfen. Der Grad der Jodanreicherung gibt keinen Aufschluß über Harmlosigkeit oder Malignität der Adenomzellen. Ein „kaltes" Adenom kann also sowohl ein Karzinom sein, dessen Tumorzellen sich bereits so stark entdifferenziert haben, daß sie kein Jod mehr speichern, als auch eine Zyste oder ein umschriebener entzündlicher Herd. Die bei Schilddrüsenkarzinom so erwünschte Frühdiagnose wird mit dem Radiojodtest eher als bisher erreicht.

Zur Suche nach Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms mit Spurjod muß man ein Aktivitätsprofil des ganzen Patienten anfertigen. Ein Zählrohr wird parallel zum liegenden Kranken über diesen systematisch in Zeilen hinweggeführt und nimmt die Strahlung aus den einzelnen Segmenten des Körpers auf. 48 Stunden nach der Radiojoddosis findet man regelmäßig noch einen hohen Aktivitätswert im Unterbauch, der dem Jodgehalt des Blasenharns entspricht. Bei der Hyperthyreose findet man als typisch einen Gipfelwert über der Leber 72 Stunden nach der Radiojoddosis.

Die Suche nach Metastasen hat aber nur dann Erfolg, wenn ihre Zellen noch Jod anreichern. Bei fortgeschrittenem Karzinom oder Sarkom ist die Entdifferenzierung schon so weit gegangen, daß die Tumorzellen kein Jod mehr anreichern und dann natürlich auch mit Radiojod nicht mehr gefunden werden können.

Zu b) Diagnostik der Schilddrüsenfunktion mit Radiojod. Bei der Funktionsdiagnostik untersucht man die zeitlichen Veränderungen des Jodgehaltes bestimmter Organe. Die Untersuchung gibt nur dann Aufschluß über Art und Ausmaß der Erkrankung, wenn alle Medikamente ausgeschlossen worden sind, die den Jodstoffwechsel beeinflussen (Jod, alle antithyreoidalen Substanzen, vgl. S. 94ff.).

Die Dosis Spurjod wird als wäßrige Jodidlösung oral gegeben. Schon eine Stunde nachher ist sie vollständig resorbiert, verteilt sich im Körper und reichert sich in der Schilddrüse und im Harn an. Diese Anreicherung gibt man heute gern als Klarwert (Clearance Rate) an. Klarwert ist jenes berechnete (fiktive) Blutvolumen, das von der Schilddrüse bzw. Niere (Nierenclearance) pro Minute vollständig von seinem Jodidgehalt befreit, also gereinigt wird (vgl. S. 11). Natürlich können weder die Schilddrüse noch die Niere alles Jodid entnehmen, sie vermindern nur bei jeder Durchströmung den Jodidgehalt des Blutes in der Schilddrüse um etwa $^1/_5$, in der Niere um etwa $^1/_{10}$.

Bestimmt man 2mal und mehrmals innerhalb 24 Stunden nach der Radiojodgabe, welcher Prozentsatz der gesamten Dosis in der Schilddrüse und im Blut ist, so erkennt man die Jodverteilung, wenn es als Jodid vorliegt = Jodidphase.

Bestimmt man 48 Stunden nach Radiojod die prozentuale Verteilung der Gesamtdosis, so ist das von der Schilddrüse abgefangene Jodid bereits in die Hormone

Maß der Radioaktivität ist also die Zahl der Atomumlagerungen/Sekunde = Zahl der Stromimpulse/Sekunde

1 Milli Curie = 1 mC = 3,7 mal 10^7 Impulse/Sekunde
1 Mikro Curie = 1 μC = 3,7 mal 10^4 Impulse/Sekunde

Die Zahl der Impulse nimmt mit der Zeit in Form einer Abklingungskurve ab. Jene Zeit, in deren Verlauf sich die Zahl der Impulse halbiert, nennt man die **Halbwertszeit** = HWZ. Bei natürlichen ebenso wie bei künstlich radioaktiv gemachten Isotopen ist nur ein Teil der Atome im instabilen Zustand. Wie groß dieser Anteil ist, wird ausgedrückt durch die

$$\text{spezifische Radioaktivität} = \frac{\text{Zahl der } \mu C \text{ in der Substanz}}{\text{mg Substanz}}$$

Den nichtradioaktiven inerten Anteil nennt man Träger.

Wenn man also in der Klinik die relativ hohe Dosis von 1 mC Radiojod gibt, so wiegt diese Dosis 0,008 γ, und man benutzt meistens als Träger dieser Radioaktivität 0,1 bis 0,2 γ Natriumjodid, was den Stoffwechsel der Schilddrüse bestimmt nicht beeinflußt.

Radiojod ist käuflich* und kommt in den Handel als eine in Ampullen abgefüllte Natriumjodidlösung in Wasser, derart verpackt, daß die radioaktive Strahlung nicht nach außen durchdringen kann. Die Radioaktivität des Präparates kann für jeden Tag aus einer mitgegebenen Eichkurve abgelesen werden.

Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen ist die Einhaltung bestimmter Sicherheitsmaßnahmen gesetzlich vorgeschrieben. Richtlinien für die Verhütung von Berufskrankheiten und Unfällen bei der Anwendung radioaktiver Isotope in medizinischen Betrieben sind ausgearbeitet**.

Hier werden nur die Möglichkeiten besprochen, wie Radiojod in Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden kann; die Begriffe[1, 2, 3, 4], die sich dabei entwickelt haben, werden definiert. Wie die einzelnen Untersuchungen durchgeführt werden, welche Schlüsse sie erlauben und wie die Radiojodtherapie zu handhaben ist, wird im klinischen Teil besprochen.

In der Diagnostik wird Radiojod verwendet zur Ermittlung

a) der *Lokalisation* von *Schilddrüsengewebe*, Adenomen und Metastasen,

b) der **Funktion der gesunden und kranken Schilddrüse**. Man kann sie dabei auch unter Belastung mit Jodid, thyreotropem Hormon und Thyroxin prüfen und erfaßt damit auch Wechselbeziehungen zwischen ihr und Hypophysenvorderlappen.

Einen idealen Test, der für die Entdeckung *aller Arten* von Funktionsstörungen geeignet wäre, gibt es nicht. Vielmehr braucht man immer mehrere Teste gemeinsam. Ihr besonderer Wert liegt in der Möglichkeit, in Grenzfällen zu entscheiden oder sehr frühzeitig Diagnosen stellen zu können.

---

* Zu beziehen von Farbenfabriken Bayer, Leverkusen; Fa. Buchler & Co., Braunschweig; Kernreaktor Bau- und Betriebsgesellschaft m. b. H., Göttingen. Bestellvordrucke auf Anforderung.

** Zu beziehen vom Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Bonn, Reuterstraße 157/159.

[1] B. *Horst* (1952).
[2] B. *Horst* (1954).
[3] B. *Horst* (1954).
[4] B. *Horst* (1955).

Durch Belastung mit Thyroxin kann man prufen ob Thyroxin noch die Jodidbindung in der Schilddruse bremst der Reglerkreis also noch intakt ist Er ist intakt bei euthyreoten Strumen und gezugelten hyperthyreotischen Phasen dagegen defekt beim toxischen Adenom bei entzugelten Hyperthyreosen in den Schilddrusenkarzinomzellen In diesen Fallen hat die Schilddruse biochemische Autonomie erreicht

Als Konversionsindex bezeichnet man den Quotienten

$$\frac{\text{Radioaktivitat im Eiweißniederschlag des Plasmas}}{\text{Radioaktivitat in Nativ Plasma}}$$

Man untersucht 24 Stunden nach der Gabe von Radiojod eine Blutprobe des Kranken und mißt die Impulszahlen in 1 ml Plasma und außerdem im Trichlor essigsaureniederschlag von 1 ml Blutplasma Die Konversionsrate gibt ein Maß fur die Fahigkeit der Schilddruse Jodid zu Hormonjod aufzubauen

Therapie mit Radiojod

Die energiereiche Strahlung von Radiojod kann auch zur Zerstorung von Schilddrusenzellen herangezogen werden in der Therapie der Hyperthyreose und der Neubildungen Eine einmal gegebene Dosis Radiojod wirkt lange nach Die zerstorten Schilddrusenzellen fallen vollstandig aus die Wirkung ist ebensowenig reversibel wie die operative Entfernung Nach Radiojodbehandlung gehen aber die Erscheinungen der Überfunktion erst langsam zuruck weil ja das bereits kreisende Schilddrusenhormon nicht mehr beeinflußt werden kann sondern nur die Aktivitat der Schilddrusenzellen selbst Will man die Wirkung etwas beschleunigen so kombiniert man mit Methylthiouracil drosselt auf diese Weise rascher die Überaktivitat und behandelt nach wenigen Wochen mit Radio jod zu Ende

Die Dosis Radiojod muß sich richten nach der Große der Schilddruse (bzw dem Anteil des zu zerstorenden Gewebes) nach ihrem Vermogen Jodid zu speichern und nach der Verweildauer des Jods in der Schilddruse

Um die Wirkung von Strahlen auf das biologische Objekt auszudrucken, benutzt man 1 Rontgen 1 r und druckt die radioaktive Mischstrahlung in Rontgenäquivalenten aus im physikalischen Maßstab als rep = Rontgen-equivalent physical und im biologischen Maßstab als rem = Rontgen-equivalent men

Gibt man 1 μC J^{131} so werden in der Schilddruse im Laufe der nachsten 2 Wochen 30000 bis 60000 rep frei[1] Diese Strahlenwirkung ist nur ungefähr errechenbar da nur ein Bruchteil der Gesamtdosis in die Schilddruse kommt und die Verweildauer darin von vielen Faktoren abhangt

Die Fahigkeit zur Jodidbindung in der Schilddruse kann mit Thyreotropin gesteigert werden die Verweildauer des Radiojods in der Schilddruse kann mit Gaben von Trijodthyronin verlangert werden, weil der Hormonbedarf der Peripherie damit gedeckt werden kann und die Peripherie an die Schilddruse zuruckmeldet (vgl S 53) Das in der Schilddruse gespeicherte Jod nimmt bei einer gesunden Schilddruse erst in 100 Tagen auf die Hälfte ab (biologische

[1] *Gorbmann* (1950)

eingebaut und man erhalt Einblick in die Verteilung des Hormons = **Hormonjodphase**

W Horst entwickelte das **Zwei Phasen Studium** in der Funktionsdiagnostik wobei die Radioaktivitat uber der Schilddruse 2 24 und 48 Stunden nach der Radiojodgabe und nach 48 Stunden im Eiweißniederschlag des Blutserums gemessen wird das Ergebnis wird in Prozentanteilen der gesamten Radiojoddosis als PBJ[131] pro Liter Serum ausgedruckt Fur Routineuntersuchungen genugt sogar die Messung 2 Stunden nach der Dosis uber der Schilddruse und 48 Stunden danach im Serum

Das Diagramm (Abb 13 s S 36) zeigt die Radiojodaufnahme der gesunden und typisch erkrankten Schilddrüse Solch deutliche Unterschiede zeigen sich aber nur bei klassischen Fallen im Grenzbereich zwischen normaler und krankhafter Funktion dagegen uberschneiden sich manchmal die Kurven wegen der individuellen Variationen

Eine Erganzung bildet das Diagramm (Abb 14 s S 36) wahrend der Hormonjodphase Es zeigt einen Anstieg des Hormonjodgehaltes im Serum am 2 und folgenden Tage Dies ist die Folge der rascheren Umsetzung bei kleinem Jodvorrat in der Schilddruse Bei allen Zustanden bei denen die Gesamtjodmenge der Schilddruse verkleinert ist (kleinerer Jodspeicher = pool) findet man diesen Wiederanstieg im Serum z B nach Operation Entzundung Tumor und Jodfehlverwertung

Fur solche Falle mit rascherer Jodaufnahme hat man den Begriff der kompensierten Hyperplasie gepragt Mit Hilfe des Radiojodtestes nach 24 Stunden kann man Falle von vegetativer Dystonie Neurosen mit hyperthyreotischen Zugen und nicht thyreogen bedingte Steigerungen des Grundumsatzes von echten Hyperthyreosen ziemlich sicher abtrennen Belastung mit Thyreotropin erlaubt weitere differentialdiagnostische Trennungen (vgl Klin Teil S 144 Tabelle 2 S 154) Wenn die Schilddruse reagiert kann man dies auch an der Zunahme der typischen Jodwerte nach der Spurjodgabe erkennen

Weiteren Einblick in die Beziehungen Schilddruse/Hyperphysenvorderlappen geben der **Geschwindigkeitsindex** und die **Wechselbelastung mit Thyroxin und thyreotropem Hormon** Der Geschwindigkeitsindex gibt ein Maß fur die Schnelligkeit des Jodumsatzes in der Schilddruse Der Geschwindigkeitsindex ist der Quotient der Jodbindung in der Schilddruse

$$\frac{\text{in der 24 bzw 48 Stunde}}{\text{in der 2 Stunde}}$$

meist angegeben als 24/2 bzw 48/2 bei Gesunden etwa 2 3 d h Die Jodidbindung in der Schilddruse betragt nach 24 (48) Stunden das 2 3fache der Jodaufnahme nach 2 Stunden Oder In 2 Stunden werden nur 43% von der Jodidaufnahme nach 24 (48) Stunden erreicht Hohe Werte beim Geschwindigkeitsindex weisen auf ubermaßige thyreotrope Funktion hin niedrige Werte auf verminderte Auch wenn die Niere weniger Jodid ausscheidet sinkt der Geschwindigkeitsindex

Im Tierversuch werden die thyreogen veranlaßte Glykogenverarmung[1] der Gewichtssturz die Grundumsatzsteigerung und die Kaulquappenmetamorphose[2] durch organisch gebundenes Fluor verhindert die Thyroxinwirkung wird bei 500fach isomolarer Dosis durch fluorierte Oxyphenylessigsäure kompetitiv gehemmt[3]

Die klinische Behandlung erfolgt mit kleinen Dosen aber wahrend langerer Zeit Der Grundumsatz geht wenig zuruck das Korpergewicht steigt aber regel maßig Die Behandlung mit Fluorpraparaten bewahrt Leber und vor allem Muskulatur vor dem hyperthyreotischen Verlust an Glykogen der ja die Ursache fur die rasche Ermudbarkeit ist Die Fluorpraparate wirken langsamer als die antithyreoidalen Substanzen lassen sich aber damit kombinieren Nach klinischen Berichten werden die Erfolge erst nach monatelanger Behandlung mit organischen Fluorpraparaten deutlich[4]

Auch Bromide und Chloride werden in der Schilddruse angereichert kurz darauf aber wieder mit dem Harn ausgeschieden wobei sie Jodid aus der Schilddruse auswaschen und dadurch sogar strumigen wirken konnen[5]

Kunstlich lassen sich brom und chlorhaltige Analoge des Thyroxins herstellen die sogar eine gewisse thyreomimetische Wirksamkeit besitzen Therapeutisch verwendet werden diese Stoffe nicht[6]

III Chemotherapie der Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen

1 Allgemeines

Lange Zeit hat man deshalb erfolglos nach einem spezifischen Mittel gegen die Hyperthyreosen gesucht da man immer nur die Wirkung des bereits im Korper kreisenden Schildrusenhormons abzuschwachen oder aufzuheben versucht hatte Manche Stoffe wie Dijodtyrosin Fettsauren Organextrakte aus Leber Nebennieren Pankreas Tierblut Antithyreoidin (Serum schilddrusenloser Hammel) haben zwar den erhohten Stoffwechsel etwas heruntergedruckt oder die krassen Gewichtssturze verhindert aber ihre Wirkung war vollig unspezifisch und versagte daher auch oft Therapeutisch ebensowenig geeignet waren Stoffe mit denen man die Metamorphose von Kaulquappen verzogern oder sogar blockieren konnte

Erst eine klinische Beobachtung die richtig gedeutet wurde brachte den entscheidenden Fortschritt Von den vielen kurz vor dem Krieg verwendeten Sulfonamiden wirkten einige wie z B Sulfaguanidin kropferzeugend was sich im Rattenversuch bei entsprechender Dosierung bestatigen ließ Histologisch zeigten dabei diese Schilddrusen das typische Bild der Jodmangelstruma

Richter und *Clisby*[7] sowie *Kennedy*[8] haben unabhangig voneinander erkannt daß Thioharnstoff und Allyl thioharnstoff bei Ratten eine Struma wie in einem

[1] *Litzka* (1936)
[2] *Kraft* (1937)
Dirks (1951)
R May es (1953)
[5] *Williams* es (1950)
Barker es (1951)
[7] *Richter C P* es (1941)
[8] *Kennedy T H* (1942)

Halbwertszeit etwa 100 Tage) in einer hypersekretorischen dagegen schneller Hyper thyreotische Erscheinungen müssen mit antithyreoidalen Substanzen bekämpft werden nicht aber mit Jodgaben da dieses nichtradioaktive Jod die Speicherungsfähigkeit für das radioaktive Jod herabsetzen würde Wegen des Jodkreislaufs im Körper passiert ein einzelnes Jodatom die Schilddrüse mehrmals nachdem es jedesmal die Blutbahn durchlaufen hat und sich damit im ganzen Körper verteilt hatte Radiojodid durchtritt auch leicht und rasch die Plazentarschranke[1] Schädigung der Keimdrüsen oder der Leibesfrucht sind daher möglich Jugendliche und Schwangere sollten also nicht mit Radiojod behandelt werden

Da alle Größen die die Dosis Radiojod bestimmen nicht eindeutig zu ermitteln sind gibt man die geschätzte Dosis nicht auf einmal sondern fraktioniert Nach der ersten Hälfte der geschätzten Gesamtdosis gibt man nach einigen Wochen eine kleine zweite Dosis und je nach Bedarf eine dritte oder sogar vierte Dadurch kann die Gefahr einer Überdosierung und Entstehung einer Hypothyreose auf ein Minimum reduziert werden

Die Technik der Durchführung die klinischen Indikationen Dosen Erfolgs aussichten Gegenanzeigen werden im klinischen Teil besprochen

3 Fluorverbindungen und andere Halogenide

Bisher werden nur Fluorverbindungen gelegentlich als Medikamente bei Hyper thyreose verwendet Präparate die Chlor Brom Rhenium oder Astatin (vgl S 21) enthalten haben in der Therapie noch keine Bedeutung Eine Anreicherung von Fluor in der Schilddrüse kann man nur chemisch nachweisen da es ein brauch bares radioaktives Fluorisotop noch nicht gibt

Bei chronischer Fluorvergiftung reichert sich Fluor in Knochen und Schilddrüse am stärksten an Die Schilddrüse von Kretinen enthält mehr Fluor als die normale[2 3] Kalkreiches Wasser mit viel Fluoriden wirkt besonders strumigen (vgl S 101/104)

Der Einfluß von Fluoriden in geeigneter Dosis auf die Schilddrüse ist unbestreitbar aber es ist noch ungeklärt auf welche Weise sie wirken Durch Natriumfluorid wird das Gewicht der Schilddrüse auf das 5 bis 8fache erhöht aber die Speicherung von Jodiden nicht beeinflußt[4] Hormonbildung und ausschüttung sind nicht untersucht Thyreotropes Hormon wird durch Fluorid nicht inaktiviert das histologische Bild uncharakteristisch beeinflußt[5]

Die Fluorprophylaxe der Karies bei der 10 mg NaF auf 1 Liter Trinkwasser zugesetzt werden hat auf die Schilddrüse nach den bisherigen Ermittlungen *keinen Einfluß*

Klinisch wurde eine Behandlung der Hyperthyreose mit Fluoriden häufig erprobt und neben günstigen Wirkungen finden sich auch völlig negative Be funde[4 7 8] etwas günstiger sind die klinischen Erfolge mit organisch gebundenem Fluor 3 Fluortyrosin bzw 3 Fluor oxyphenyl essigsäure[9 16]

---

[1] *Hirvonen L* (1956)
[2] *Straub* (1940)
[3] *v Fellenberg* (1938)
[4] *Goldemberg* (1930/1932)
[5] *v Euler* es (1949)
[6] *Demole* (1954)
[7] *Gorlitzer* (1932)
[8] *Pareno* (1934)
[9] *R May* (1949)
[10] *Kutschera Aichbergen* (1942)
[11] *Schneider* (1954)
[12] *W May* (1939)
[13] *R May* es (1953)
[14] *W May* (1935/1940)
[15] *v Hodenberg* (1941)
[16] *Seel* (1940)

Im Tierversuch werden die thyreogen veranlaßte Glykogenverarmung[1] der Gewichtssturz die Grundumsatzsteigerung und die Kaulquappenmetamorphose[2] durch organisch gebundenes Fluor verhindert die Thyroxinwirkung wird bei 500fach isomolarer Dosis durch fluorierte Oxyphenylessigsäure kompetitiv gehemmt[3]

Die klinische Behandlung erfolgt mit kleinen Dosen aber während längerer Zeit Der Grundumsatz geht wenig zurück das Körpergewicht steigt aber regelmäßig Die Behandlung mit Fluorpräparaten bewahrt Leber und vor allem Muskulatur vor dem hyperthyreotischen Verlust an Glykogen der ja die Ursache für die rasche Ermüdbarkeit ist Die Fluorpräparate wirken langsamer als die antithyreoidalen Substanzen lassen sich aber damit kombinieren Nach klinischen Berichten werden die Erfolge erst nach monatelanger Behandlung mit organischen Fluorpräparaten deutlich[4]

Auch Bromide und Chloride werden in der Schilddrüse angereichert kurz darauf aber wieder mit dem Harn ausgeschieden wobei sie Jodid aus der Schilddrüse auswaschen und dadurch sogar strumigen wirken können[5]

Künstlich lassen sich brom und chlorhaltige Analoge des Thyroxins herstellen die sogar eine gewisse thyreomimetische Wirksamkeit besitzen Therapeutisch verwendet werden diese Stoffe nicht[6]

III Chemotherapie der Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen

1 Allgemeines

Lange Zeit hat man deshalb erfolglos nach einem spezifischen Mittel gegen die Hyperthyreosen gesucht da man immer nur die Wirkung des bereits im Körper kreisenden Schilddrüsenhormons abzuschwächen oder aufzuheben versucht hatte Manche Stoffe wie Dijodtyrosin Fettsäuren Organextrakte aus Leber Nebennieren Pankreas Tierblut Antithyreoidin (Serum schilddrüsenloser Hammel) haben zwar den erhöhten Stoffwechsel etwas heruntergedrückt oder die krassen Gewichtsstürze verhindert aber ihre Wirkung war völlig unspezifisch und versagte daher auch oft Therapeutisch ebensowenig geeignet waren Stoffe mit denen man die Metamorphose von Kaulquappen verzögern oder sogar blockieren konnte

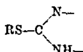
Erst eine klinische Beobachtung die richtig gedeutet wurde brachte den entscheidenden Fortschritt Von den vielen kurz vor dem Krieg verwendeten Sulfonamiden wirkten einige wie z B Sulfaguanidin kropferzeugend was sich im Rattenversuch bei entsprechender Dosierung bestätigen ließ Histologisch zeigten dabei diese Schilddrüsen das typische Bild der Jodmangelstruma

Richter und *Clisby*[7] sowie *Kennedy*[8] haben unabhängig voneinander erkannt daß Thioharnstoff und Allyl thioharnstoff bei Ratten eine Struma wie in einem

---

Litzka (1936)
Kraft (1937)
Dirks (1951)
[4] *R May* es (1953)
[5] *Williams* es (1950)
[6] *Parker* es (1951)
[7] *Richter C P* es (1941)
[8] *Kennedy T H* (1942)

Kropfgebiet erzeugen konnen Daraufhin wurden viele Verbindungen auf ihre strumigene Eigenschaft gepruft wobei sich erwies daß alle wirksamen Stoffe nachstehende Atomgruppierung zeigten wobei R in verschiedener Wei e sub



stituiert sein kann Thiouracil das als erstes von *Astwood*[1] zur Behandlung der Hyperthyreosen vorgeschlagen wurde hat sich zwar bald als klinisch brauchbar erwiesen zeigte aber doch Zellschadigungen und Mitosehemmung im Knochen mark so daß man bald zu besser vertraglichen Mitteln uberging

Wir kennen heute eine ganze Reihe von antithyreoidalen Substanzen deren Wirkung auf dem gleichen Mechanismus beruht und die wir daher gemeinsam besprechen

2 Die heutigen antithyreoidalen Mittel[3]

a) Abkömmlinge des Thioharnstoffs Thiouracile und Mercapto imidazole

Es gibt viele Stoffe die in diese Gruppe zu rechnen sind therapeutische Be deutung bei der Hyperthyreose haben aber nur die folgenden drei erlangt Methyl thiouracil[4] Propyl thiouracil und Methyl mercaptoimidazol Der Wirkungsmecha nismus dieser Stoffe ist weitgehend geklart und fur alle 3 Stoffe der gleiche Sie drosseln die Hormonbildung in der Schilddruse dadurch daß sie die fermentative Oxydation des Jodids und die Jodanlagerung an Tyrosin verhindern Bei genugend hoher Dosis kann die Hormonbildung so vollig blockiert werden Auf fertiges Schilddrüsenhormon sind sie aber ohne Wirkung Das intakt gebliebene fertige Hormon wird aber laufend in den Kreislauf abgegeben und dadurch nimmt sein Vorrat in der Schilddruse mehr und mehr ab daher muß langsam auch die Menge des kreisenden Hormons abnehmen weil die Schilddruse allmahlich leerlauft Das proteingebundene Jod im Blut sinkt ab und alle seine Auswirkungen wie ge steigerter Stoffwechsel mit all seinen Folgen gehen mit der Zeit zuruck

Damit wird aber gegenregulatorisch eine Mehrausschuttung von Thyreotropin ausgelost und es kommt zur Vergroßerung der Schilddruse also zu einer strumi genen Wirkung Diese tritt nur ein wenn der Reglerkreis noch teilweise erhalten geblieben ist bei vollig entzügelten Hyperthyreosen kann sie also sogar fehlen Durch kleine Gaben von Thyroxin das uber den Reglerkreis die Thyreotropin sekretion drosselt oder vorsichtige Dosierung der antithyreoidalen Substanzen kann man deren strumigene Wirkung in Grenzen halten oder sogar vermeiden Daher braucht man auch wegen der etwaigen Vergroßerung der Schilddruse die bei retrosternalen Strumen bedrohlich werden kann nicht auf die Anwendung der antithyreoidalen Mittel zu verzichten Ganz Entsprechendes gilt auch fur die

[1] *Astwood* E B (1943)
[2] *Griesbach* W E es (1943)
[3] *Oberdisse* K (1956)
[4] *Hagen* es (1947)

Erscheinungen am Auge die nach antithyreoidalen Stoffen sich ebenfalls ver schlimmern konnen (vgl Klinischer Abschnitt S 216)

Am hypophysenlosen Tier bleibt die strumigene Wirkung der antithyreoidalen Substanzen aus Da die Thiouracile den Stoffwechsel nicht steigern kann die durch sie veranlaßte Thyreo tropinausschuttung nicht auf direkter Reizung der Hypophyse beruhen sondern nur auf indirekter durch Senkung des Thyroxin gehaltes uber den Reglerkreis Die histo logischen Veranderungen in der Schilddruse sind daher die gleichen wie nach Injektion von Thyreotropin (vgl S 56) Die Bezeich nung Thyreostatika fur antithyreoidale Stoffe ist recht wenig zutreffend da die Schild drusenzellen ja keineswegs so ruhig gestellt werden wie etwa Tumorzellen durch Zyto statika

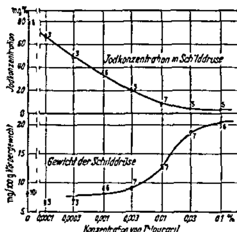


Abb 18

Wirkung von Thiouracil auf den Jodgehalt bzw das Gewicht der Schilddruse von Ratten bei chronischer Behandlung Abszisse gibt die Thiouracilkonzentration im Trinkwasser an Man sieht wie der Jodgehalt fast linear mit der Dosis abfallt und wie bei hoheren Dosen das Gewicht der Schilddruse zunimmt Aus W *Grab* (zusammenf Darst 1952) nach E B *Astwood* und A *Bissell* Endocr *34* 282 (1944) Ganz ahnliche Bilder ergeben sich bei den andern antithyreoidalen Mitteln

Die Abnahme des Jodgehaltes in der Schilddruse zeigt die nebenstehende Abbildung (Abb 18) Die menschliche Schilddruse verhalt sich im Grunde ganz ebenso Eine uberaktive Schilddruse erschopft ihre Hormonvorrate rascher als eine normale weil sie in der Zeit einheit mehr Hormon ausgibt Bei Kran ken mit hohem Grundumsatz sinkt der Stoffwechsel rascher als bei weniger erhohtem Grundumsatz Ist dagegen in einer Schilddruse der Hormonvorrat groß so dauert seine Entleerung langer als bei kleinen Speichermengen Mit solch erhohtem Hormonvorrat muß man immer dann rechnen wenn vorher eine Jodbehandlung stattgefunden hatte weil dieses Jod in der Schilddruse ge speichert und mit der Zeit zur Hormonsynthese verwertet wurde

Die Wirksamkeit der antithyreoidalen Substanzen kann man in verschiedenen Versuchsanordnungen an Tieren miteinander vergleichen aber die klinische Aus wertung am Menschen fuhrte zu einer etwas anderen Rangordnung Einen unge fahren Vergleich der klinischen Wirksamkeit erlaubt Tabelle 5 (Klinischer Ab schnitt S 167 Text S 170) Daß die eine Verbindung weniger strumigen wirkt als die andere wird manchmal betont und kann auf Unterschieden in der Inakti vierung des Thyreotropins in Schilddruse oder Peripherie beruhen Analytische Beweise fur diese Angaben fehlen aber zumeist

Einzelheiten uber die Dosierung der wichtigsten antithyreoidalen Mittel die objektive arztliche Kontrolle wahrend der Behandlung und die klinisch erreich baren Erfolge bei den verschiedenen Krankheitsgruppen enthalt der klinische Teil (S 170ff)

Alle antithyreoidalen Stoffe werden bei oraler Darreichung gut resorbiert und relativ rasch mit dem Harn wieder ausgeschieden. Daher sind die Tagesdosen auf mehrere Einzelgaben zu verteilen, um die Schilddrüse dauernd zu beeinflussen. Eine intermittierende Behandlung hat sich nie bewährt.

Am besten gibt man diese Mittel mit den Mahlzeiten, um Magendruck, Schmerzen, Gähnen und Erbrechen zu vermeiden.

Da Methyl- und Propyl-thiouracil wenig wasserlöslich sind, stört ihr Geschmack selten. In besonderen Fällen kann man auch Suspensionen von Mikrokristallen mit einem Geschmackskorrigens geben.

Die Wirksamkeit der hier besprochenen antithyreoidalen Substanzen ist spezifisch an eine bestimmte Atomgruppierung gebunden (vgl. chemische Formelbilder Abb. 19). Schon kleine Veränderungen des chemisches Baus, z. B. Verschiebung der Methylgruppe von C_4 nach C_5 oder Einfügung polarer chemischer Gruppen an C_5 und C_6, vernichten die antithyreoidale Wirksamkeit vollständig.

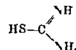
Im klinischen Abschnitt werden die einzelnen antithyreoidalen Substanzen in ihrem therapeutischen Wert miteinander verglichen: Wie rasch und sicher die Wirkung eintritt, wie lange und mit welchen Dosen man behandeln muß und welche Nebenwirkungen zu befürchten sind. Hier sei nur erwähnt, daß die therapeutische Breite (= Verhältnis der wirksamen Dosis zur toxischen Dosis) bei Methyl-mercaptoimidazol[1, 2] am günstigsten liegt, dann folgt Propyl-thiouracil und zuletzt kommt Methyl-thiouracil. Im ganzen gesehen sind die antithyreoidalen Mittel harmlose Stoffe. Selbst täglich das 30fache der Heildosis für den Menschen hat bei jungen Hunden keine Wirkung auf Wachstum oder Gesundheit. Methyl-mercaptoimidazol gilt als weniger strumigen als die Thiouracile. Da auch Methyl-mercaptoimidazol rasch wieder im Harn ausgeschieden wird, war man bestrebt, *ein Präparat mit verlängerter Wirkungsdauer zu finden. Dies gelang mit dem* Neomercazol, das eine Karbathoxygruppe trägt, die erst im Organismus langsam abgespalten werden muß, so daß bei höheren Dosen eine gewisse Depotwirkung eintritt[3].

Bei Jodthiouracil sind die antithyreoidale Wirkung des Thiouracils und die kropfverhütende des Jods in einem Molekül vereinigt. Diese scheinbar recht glückliche Kombination hat sich aber klinisch wenig bewährt. Jodthiouracil wird im Organismus schon von der 2. Stunde an in zunehmendem Maße dejodiert, und allein das Jod, das das halbe Gewicht der Dosis ausmacht, kommt zur Wirkung[4].

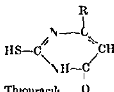
Antithyreoidale Substanzen lassen sich in Blut und allen Organen nach einem umständlichen Arbeitsgang durch eine Farbreaktion nachweisen[5]. Ihre Konzentration liegt meist zwischen 0,5 und 30 mg% je nach Stoff, Dosis und Organ.

Bei den therapeutischen Dosen der antithyreoidalen Mittel zeigen sich nur deren Wirkungen in der Schilddrüse; bei höheren Dosen kommen auch ihre extrathyreoidalen Auswirkungen zutage. Wie in der Schilddrüse hemmen sie auch im übrigen Körper die Oxydasen; am frühesten und empfindlichsten reagieren die des Knochenmarks mit Schädigung der myeloischen Zellen, die zu Leukopenie führen.

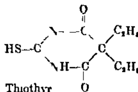
[1] *Klein, E.* cs (1953). [2] *Brock, N.* cs (1954). [3] *Rimington* cs (1951). [4] *Klein, E.* (1953). [5] *Doden* cs (1951).



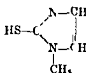
Thioharnstoff



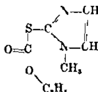
Thiouracile
R = Methyl
Propyl



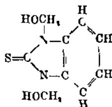
Thiothyr



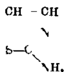
Methylmercaptoimidazol



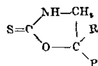
Neomercazol



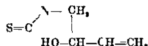
Thyreocordon



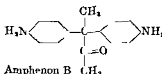
Aminothiazol



entsteht aus



natürliche Kropfnoxen R_1R_2 = Dimethyl
R_1R_2 = H Vinyl z. B. 1,5-Vinylthiooxazolidon



Amphenon B

Abb. 19.
Formelbilder einiger antithyreoidaler und strumigener Substanzen. Man erkennt bei allen antithyreoidalen Substanzen die chemische Struktur des Thioharnstoffs wieder.

kann Agranulozytose wie nach Thiouracil sieht man mit den heutigen antithyreoidalen Substanzen kaum mehr Die Hemmung aller Oxydasen[1] läßt es auch verstehen daß durch die Thiouracile sogar beim schilddrüsenlosen Tier noch der Sauerstoffverbrauch gesenkt werden kann Auch die durch Thyroxin gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit der peripheren Körperzellen läßt sich durch Thiouracil mindern möglicherweise ebenfalls über eine Blockierung der Oxydasen

Thiouracile hemmen auch die Bildung von Thyroxin in einer mit Jod versetzten Kaseinlösung Diese Thyroxinbildung in vitro verläuft ohne Mitwirkung von Fermenten als zweistufiger Oxydationsvorgang der durch das reduzierend wirkende Thiouracil chemisch blockiert werden kann Die notwendigen Dosen liegen dabei aber höher als bei der Fermentblockade in der Schilddrüse

Aber auch für ihre Wirksamkeit in der Schilddrüse ist das Schwefelatom der antithyreoidalen Substanzen entscheidend Es reagiert nämlich mit komplex gebundenem Kupfer der Jodase die ja ebenfalls zu den Oxydasen gehört Jedenfalls wird das Schwefelatom der antithyreoidalen Stoffe in den Thyreozyten rasch abgespalten und nur in der Schilddrüse *als einzigem Organ des Körpers zu Sulfat oxydiert*[2]

Da die antithyreoidalen Substanzen zuverlässig wirken und im allgemeinen gefahrlos sind haben sie sich auch bei allen Komplikationen der Hyperthyreose bewährt Bei Schwangerschaft sind sie erlaubt man muß aber bedenken daß sie durch die Plazenta auf die Leibesfrucht übergehen und deren Entwicklung und Reifung schädigen können Die Dosierung muß also vorsichtig gehandhabt werden *Eine Hypothyreose wirkt sich sehr nachteilig auf den Fötus aus* Antithyreoidale Mittel gehen auch in die Milch über und werden damit beim Säugling unerwünscht wirksam Daher kann bei jungen Müttern die Behandlung mit antithyreoidalen Stoffen nur bei künstlicher Ernährung des Säuglings fortgesetzt werden

Auch bei anderen Komplikationen der Hyperthyreose wie z B Kardiopathien Herzfehlern Diabetes Stoffwechselerkrankungen haben sich die antithyreoidalen Mittel bewährt Sie sind auch geeignet als Vorbereitung zur Kropfoperation und zur Verhütung toxischer Krisen worüber der klinische Teil ausführlich berichtet

Zuverlässigkeit der Wirkung und Gefahrlosigkeit sichern den antithyreoidalen Substanzen ihre Überlegenheit gegenüber der früher üblichen Jodtherapie die unsicher ist und in manchen Fällen sogar gefährlich werden kann

b) Andere antithyreoidal wirkende Mittel

Da man mit dem Radiojodtest rasch und zuverlässig die Beeinflussung der Schilddrüse untersuchen kann sind auch manche antithyreoidalen Substanzen bekannt geworden die nicht zur Gruppe des Thioharnstoffs gehören Therapeutisch verwendet werden aber nur zwei Rhodanid und Kaliumperchlorat[3,4]

Diese beiden Stoffe wirken auf die gleiche Art Sie blockieren die Fähigkeit der Jodinase der Schilddrüse Jodid zu speichern Ihr Wirkungsmechanismus weicht also von dem der Thioharnstoffgruppe ab Wenn die Jodsammlung in der

[1] *Kracht J* es (1953)
[2] *van Erkelens* (1955)
[3] *Wyngaarden J B* es (1952)
[4] *Wyngaarden J B* es (1953)

Schilddrüse aufhört muß allmählich auch die Hormonsynthese zum Stillstand kommen und über den Regelkreis kommt es wiederum zur reaktiven Vergrößerung der Schilddrüse (= strumigene Wirkung) Auf die fertigen Schilddrüsenhormone haben auch diese antithyreoidalen Substanzen keinen Einfluß

Bei Kranken mit arteriellem Hochdruck die längere Zeit mit Rhodanid behandelt waren hatte man übrigens die Vergrößerung ihrer Schilddrüse schon vor Jahren beobachtet und in einem Textbuch für Medizin von 1849 wird bereits Rhodanid gegen das damals gerade erkannte Krankheitsbild des Basedow empfohlen[1]

Natriumrhodanid $Na{-}S{-}C{\equiv}N$ (Thiocyanat) ist ebenso wie Perchlorat $NaClO_4$ mit dem Jodidion physiko chemisch nahe verwandt so daß es einleuchtet daß diese Ionen sich gegen seitig aus ihrer Bindung an einen Ionenaustauscher wie Jodinase verdrängen können Immer drängt das im Überschuß vorhandene Ion das andere ab

Isothiocynate zu denen auch die Senföle $H_5C_3{-}N{=}C{=}S$ gehören haben bei weitem nicht die antithyreoidale Wirksamkeit der Thiozyanate Übrigens kann sich Ammonium rhodanid $NH_4{-}S{-}C{\equiv}N$ unter den Bedingungen des Organismus in Thioharnstoff $NH_2{-}C{=}NH$ umlagern wodurch auch dessen Wirkung zutage treten kann Rhodanid wird



heute seltener angewandt als Perchlorat

Perchlorat eignet sich gut zur antithyreoidalen Behandlung wenn etwa ein Kranker auf Propylthiouracil oder Methylmercaptoimidazol mit Nebenerscheinungen reagiert Auch eine Kombination mit Propylthiouracil und Methylmercaptoimidazol ist möglich nicht dagegen mit Jod Denn durch Jodgaben kann ja das Perchlorat wieder von der Jodinase abgedrängt werden und dessen blockierende Wirkung hört ja damit auf Auch bei der Jodvorbehandlung einer Hyperthyreose wirkt Perchlorat langsamer da es ja erst das an der Jodinase schon gebundene Jodid verdrängen muß um blockieren zu können Im Tierversuch erwies sich Perchlorat etwa 2 5mal schwächer wirksam als Methylthiouracil wenn man den Rückgang des Stoffwechsels als Maß nimmt Toxische Nebenwirkungen durch Perchlorat sind bisher kaum beobachtet Die Gewebsatmung wird in vitro durch Perchlorat nicht beeinflußt die peripheren Auswirkungen des schon ausgeschütteten Thyroxins werden nicht gemildert

Perchlorat tritt durch die Plazenta auch auf die Leibesfrucht über und wirkt beim Fötus strumigen was nur durch Thyroxingaben verhindert werden kann

In der Therapie der Hyperthyreosen hat sich Perchlorat bereits gut bewährt[3 4 5]

In letzter Zeit wurden auch experimentell und klinisch die Wirkungen des Amphenon B (= 1 2 bis (p aminophenyl) n Butanon 3) genauer untersucht[6] Es blockiert die Jodbindung in der Schilddrüse und hat auch direkte Wirkungen auf die Sexualorgane wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Stilböstrol Klinisch ist es nicht ohne Nebenwirkungen (vgl klinischer Teil S 19)

---

[1] *Austin Flints* Textbook of Medicine 1849 zit nach *Salter* (zusammenfassende Darstellung 1950)

[2] *Postel* (1957)

[3] *Kruskemper* es (1954)
Godley es (1954)
Morgans es (1954)
Selenkow und es (1957)

3. Strumigene Stoffe

a) Natürliche Kropfnoxen. Pathogenese des endemischen Kropfes

Der Sprachgebrauch bezeichnet jede Vergrößerung der Schilddrüse als Kropf ohne Rücksicht darauf, wann, wo und wie er zustande kommt, in welcher Form er auftritt und wie er sich weiterentwickelt. An dieser Stelle sollen nur jene Faktoren besprochen werden, die beim **Zustandekommen** eines Kropfes Bedeutung erlangen können. Daraus abzuleiten sind dann die allgemeinen Maßnahmen zur Verhütung des Kropfes. Auf seine mannigfachen klinischen Formen wie Pubertätskropf, Graviditätskropf, Knotenkropf, Zystenkropf usw. und ihre individuelle Behandlung ist im klinischen Abschnitt eingegangen.

Die regional verschiedene Verbreitung des endemischen Kropfes war schon sehr früh aufgefallen.

Schon vor 4000 Jahren wird in einer Gesundheitsvorschrift des Sanskrit zur Wasserbereitung auf den endemischen Kropf in indischen Berggegenden hingewiesen[1]. Nach *Plinius* war Kropf in den Alpenländern zu seiner Zeit schon häufig. Die Römer nahmen bereits an, daß dieser Kropf durch das Trinkwasser bedingt sei (*Ulpianus*, 200 n. Chr.). *F. Plattner* vermutet bereits im 17. Jahrhundert, daß Kropf, Kretinismus und Taubstummheit durch eine einheitliche Ursache zustande kommen mußten.

Daß in einem Kropfendemiegebiet nicht nur die Menschen, sondern auch Haustiere (Pferde, Hunde, Schweine usw., nur selten Katzen und Vögel), ja auch wildlebende Tiere, besonders Fische, einen ausgeprägten Kropf bekommen können, wies auf eine allgemeine Noxe hin. Gemeinsames Medium für alle Lebewesen ist aber einzig das Wasser. Die Ansicht, daß die Ursache des Kropfes im Trinkwasser verborgen sein müsse[2], ist uralt, aber es schien jahrzehntelang bis in unsere Tage unmöglich, alle Beobachtungen so zu deuten, daß sich eine einheitliche Auffassung über die Kropfentstehung entwickeln konnte. Nachdem uns aber die modernen Analysenverfahren zugänglich geworden sind, die den Jodstoffwechsel (vgl. S. 19) auf all seinen Schauplätzen übersehbar machen, können wir die Entstehung des endemischen Kropfes einheitlich erklären.

Der endemische Kropf mit seinen typischen histologischen Veränderungen kommt immer zustande als eine durch Thyreotropin ausgelöste Reaktion der Schilddrüse auf ein längere Zeit bestehendes Defizit an Schilddrüsenhormon in den peripheren Zellen des Organismus. Diese Reaktion kommt zustande durch Vermittlung des schon mehrfach erwähnten Reglerkreises, der die Versorgungslage der hormonbedürftigen Körperzellen an die Hormonbildungsstätte zurückmeldet (rückkoppelt) (Abb. 17). Dieses **relative Defizit an Schilddrüsenhormon** ist also die **einheitliche Ursache für alle Formen des endemischen Kropfes**.

Durch welche Umstände es zu einem solchen Defizit kommen kann, läßt sich aus den mancherlei Beobachtungen entnehmen, die in allen Teilen der Welt im Laufe der letzten 100 Jahre gesammelt worden sind.

[1] *Baker* (1949).
[2] *Hettche* (1954).

Es ist nicht nur medizinhistorisch reizvoll allen Beobachtungen und Untersuchungen nachzugehen mit denen man die Kropfentstehung zu klaren versuchte sondern man kann aus all diesen Befunden auch manche Erkenntnisse fur die Therapie und Verhutung der Schilddrusenerkrankungen entnehmen die in der praktischen Behandlung verwertbar sind Aus diesem Grund wollen wir hier die Ergebnisse fruherer Untersuchungen kurz erwahnen und nach unserem heutigen Wissensstand wurdigen

Eine erste interessante Beobachtung stammt aus den kolumbianischen Kordilleren wo *Boussingault* 1831 den dort endemischen Kropf auf den Kalkreichtum des verwendeten Trinkwassers zuruckfuhrt Geografisch abgelegene Gebiete mit Bewohnern die sich wenig mit den Nachbarn vermischen sind fur geopathologische Fragen immer aufschlußreicher als europaische Landstriche mit ihrer stark fluktuierenden Bevolkerung

Im Tierversuch laßt sich die strumigene Wirkung von Kalziumkarbonat nachweisen[1] $CaCO_3$ im Futter wirkt nur etwa 10mal weniger stark als aquimolare Mengen Propyl thiouracil Die Kalkharte von Trinkwasser betragt in Deutschland im Mittel 0 5 g CaO/Liter sie kann aber haufig bis 1 g und daruber ansteigen das entsprache bei einer Tagesaufnahme von 2 Liter Wasser etwa 2 bis 4 g $CaCO_3$ Tatsachlich erweist eine Kropfkarte bereits einen ersten allerdings noch vielfach durchbrochenen Zusammenhang mit der ortlichen Karbonatharte des Trinkwassers

Nachdem *Courtois* 1811 das Jod in der Asche von Meeresalgen und Tang entdeckt hatte konnte man annehmen daß die schon im Mittelalter bekannte (ja schon von den alten Chinesen verwendete) kropfheilende Wirkung der Asche von Meerestieren auf ihrem Jodgehalt beruht Tatsachlich haben *Coindet* 1818 in Genf und *Straub* 1819 in Bern bereits bewußt Kropfmittel nach ihrem Jodgehalt dosiert

Schon 1852 stellten *Chatin* und *Prevost* den Jodmangel als wichtigste Ursache fur den endemischen Kropf in den Vordergrund *Chatin* gelang der analytische Nachweis daß das Trinkwasser in Kropfgebieten wesentlich weniger Jod enthalt als in kropffreien Gegenden *Von Fellenberg* hat dann die analytischen Verfahren entscheidend verbessert und gezeigt daß in Kropfgegenden der Ackerboden und das Trinkwasser und damit die tierischen und pflanzlichen Nahrungsmittel weniger Jod enthalten als in kropffreien Gegenden Der Jodgehalt kann so gering sein daß die tagliche Jodzufuhr unter die minimal erforderliche Menge absinkt (vgl Tabelle 1 2 und 4 S 28 29 81)

Der Tagesbedarf an Jod betragt fur den gesunden Erwachsenen etwa 0 1 bis 0 2 mg Fur eine tagliche Neubildung von 120 γ Thyroxin in der Schilddruse braucht man 80 γ Jod Da aber nach eingehenden Untersuchungen des Jodgehaltes ortsublicher Nahrungsmittel häufig nur 30 bis 50 γ Jod aufgenommen werden muß der gesunde Organismus einen betrachtlichen Teil des Jods aus seinem eigenen abgebauten Schilddrusenhormon nochmals verwenden in einem internen Jodkreislauf (S 33)

Erst wenn die untere Grenze der exogenen Jodzufuhr die auf > 30 γ Jod zu veranschlagen sein durfte unterschritten ist besteht die ernste Gefahr des Jodmangels Nach einer Tabelle von *v Fellenberg* steigt die Kropfhaufigkeit mit der abnehmenden Menge der taglichen Jodausscheidung im Harn

[1] *Taylor* (1954)
[2] *Fellenberg* (1926)

Mit diesen Befunden sind überzeugende Beweise dafür erbracht daß der exogene Mangel an Jod in gewissen Landstrichen zur Bildung des endemischen Kropfes führt Aus dieser Erkenntnis mußte sich zwangsläufig die Forderung nach einer Jodprophylaxe ergeben

Schon 1838 hatte *Boussingault* einen Jodzusatz zum Kochsalz angeregt *Chatin* wiederholt diese Forderung empfahl aber eine zu hohe Dosierung *Von Wagner Jauregg* 1900 *Marine* 1907 *Hunzicker* 1914 und *Bayard* 1922 fordern sie immer dringlicher bis sie 1922 in der Schweiz und bald darauf in Bayern und Österreich ermöglicht wurde[1] Das zur Verfügung gestellte Vollsalz enthält 5 mg KJ/kg NaCl das entspricht einer Tagesaufnahme von 50 γ KJ bzw 38 γ Jod wenn 10 g Kochsalz verbraucht werden In Holland wird das Trinkwasser mit 50 γ Natriumjodid/Liter jodiert Während des Krieges war dort das zum Backen verwendete Salz jodiert worden In München setzte man definierte Mengen Jodid dem Viehfutter zu und benutzte die mit Jod angereicherte Milch zur Kropfprophylaxe

Jodfette z B auch in Jodschokolade werden von der Schilddrüse vollständiger verwertet als Jodide

Die großen Erfolge der Jodprophylaxe in allen Teilen der Welt durch die der endemische Kropf fast ganz ausgemerzt werden konnte lieferten weitere Beweise für den Zusammenhang zwischen exogenem Jodmangel und endemischem Kropf

Interessant ist nun der jüngste Befund von *Taylor*[3] daß bei relativem Jodmangel in der Nahrung durch einen Überschuß an Kalzium der Einbau von Jodid in organische Bindung in der Schilddrüse unterdrückt wird daß also Kalziumüberschuß den Jodmangel und seine Auswirkungen verschärft Ein Überschuß von Jodid in der Nahrung hebt den ungünstigen Einfluß des Kalziums wieder völlig auf Diese Befunde stimmen gut überein mit englischen Berichten wonach bei gleichem Jodgehalt der Nahrung der Kropf in den kalkreichen Gegenden häufiger war

Eine weitere wichtige aber schon alte ärztliche Beobachtung weist auf einen Zusammenhang zwischen Kropfhäufigkeit und **schlechten wirtschaftlichen und hygienischen Verhältnissen** hin Die genauere Untersuchung führte zu einer neuen stofflichen Kropfnoxe

Plötzlich auftretende Kropf Epidemien in Kasernen und Internaten wiesen auf einen alimentären Faktor hin der sich bei allen Gliedern einer Ernährungsgemeinschaft auswirken mußte *Chesney* hatte schon 1928 eine strumigene Noxe im Kohl besonders der Herbst und Wintermonate beobachtet[4] *McCarrison* konnte durch einseitige Kohlfütterung bei Kaninchen experimentell einen Kropf erzeugen In den letzten Jahren wurden diese strumigenen Faktoren aus Pflanzen isoliert und identifiziert als 1 5 Vinyl thio oxazolidon und als 5 5 Dimethyl thio oxazolidon (vgl Abb 19) die sich aus einem Glukosid in diesen Pflanzen beim Reifen und Lagern entwickeln Auch Thioharnstoff und auch wohl Rhodanid können so entstehen Es gibt schon jetzt eine ganze Liste von Nahrungsmitteln die sich als strumigen erwiesen haben darunter gewisse Kohlsorten Karotten Rüben und manche Samen wie Linsen Bohnen Sojabohnen und Erdnüsse die Uracile als Baumaterial für Zellkerne enthalten Die Mengen der strumigen wirkenden Stoffe in den Pflanzen wechseln nach Standort und Jahreszeit

[1] *Wespi Eggenberger* (1942)
[2] *v. Fellenberg* (1938)
[3] *Taylor* (1954)
[4] *Chesney* es (1928)

Solche alimentären Kropfnoxen spielen nur dann eine praktische Rolle, wenn diese erwähnten Gemüsesorten in der Nahrung längere Zeit überwiegen, die ganze Kost also einseitig ist.

Kohl, Kraut und Rüben sind billige Nahrungsmittel, die in der Massenverpflegung oder in der Kost armer Leute häufig sind und daher die Kropfbildung in Kasernen oder wirtschaftlich schwachen Bevölkerungsschichten erklärlich machen. Die pflanzlichen Kropfnoxen kommen natürlich auch im Viehfutter vor und gehen daraus in die Kuhmilch über und werden dadurch wiederum vom Menschen während langer Zeiträume aufgenommen. Die Wirksamkeit der früher gern bei Basedow verordneten *Blum*schen Schutzkost, die im wesentlichen laktovegetabilisch ist, dürfte auf den in ihr enthaltenen strumigenen Faktoren beruhen.

Die strumigenen Faktoren in den Pflanzen (Abb. 19) blockieren die Bildung von Schilddrüsenhormonen, so daß es zum Hormondefizit kommt.

Eine weitere Kropfnoxe kommt bei **schlechten hygienischen Verhältnissen** mit ins Spiel, nämlich dann, wenn im Trinkwasser strumigene Stoffe aus den Ausscheidungen von Tier und Mensch vorhanden sind.

Hettche[1] fand in Holland, daß die Landkarte der Kropfhäufigkeit mit der des Nitratgehaltes im Trinkwasser auffällig gut übereinstimmte. Da diese Nitrate anzeigen, daß tierische Ausscheidungen von einer Vermischung mit dem Trinkwasser nicht ausgeschlossen sind, suchte und fand *Hettche* strumigene Stoffe in Harn und Jauche, die anscheinend noch wesentlich wirksamer sind als unsere antithyreoidalen Arzneistoffe. Die Analyse wies auf Verwandtschaft mit dem gelben Urochrom B hin, einem schwefelhaltigen Harnfarbstoff, und dem schwarzbraunen Uromelanin. Zusatz von Kupfer zum Wasser zerstört diese Kropfnoxen wegen Blockierung ihres Schwefelatoms.

Durch den Nachweis solcher **strumigenen Noxen im Trinkwasser** von kropfverseuchten Gehöften an Berghängen, in Gegenden mit starker Weidewirtschaft und hohem Grundwasserspiegel, wie z. B. im nordwesteuropäischen Flachland, konnte die alte Volksmeinung bestätigt werden, daß der Kropf eben durch das Trinkwasser entstehen müsse. Da nach Einrichtung einer zentralen Versorgung mit einwandfreiem Wasser die Kropfzahlen zurückgingen, während alle anderen Faktoren im Lebensraum gleich geblieben waren, ist die ursächliche Bedeutung des Trinkwassers bestätigt.

In früheren Untersuchungen hat man oft die **geologischen Bodenformationen** geprüft und in Zusammenhang mit der Kropfbildung gebracht, wobei sich zwar gewisse Regelmäßigkeiten abzeichneten, aber durchbrochen von viel an Ausnahmen. Durch die heutige Entwicklung erkennen wir, daß die geologischen Bodenformationen nur mittelbare Beziehungen zum Kropf haben, nämlich dadurch, daß durch geologische Gegebenheiten die landwirtschaftliche Ausnutzung des Bodens bestimmt wird und erst diese liefert dann die unmittelbare Beziehung zur Kropffrequenz.

Eine frühere Hypothese (*Pfaundler* 1908 und *Repin* 1908), die den endemischen Kropf mit der **Radioaktivität des Bodens** in Beziehung setzt, wurde gründlich nachgeprüft, ergab aber nur einen Zusammenhang zwischen Radioaktivität und Aufschluß des Bodens, nicht immer aber einen Zusammenhang mit der Kropfhäufigkeit. Für die Schweiz oder Ungarn wurde diese Radioaktivitätshypothese nach gründlicher Nachprüfung abgelehnt. Außerdem ist zu bedenken, daß es im Körper mancherlei Organe gibt, die für radioaktive Strahlung empfindlicher sind als gerade die Schilddrüse. Eine Kropfgenese durch radioaktive Strahlung wird heute kaum mehr angenommen.

[1] *Hettche* (1954)

Dagegen wird die Bedeutung des Fluorids in Boden und Trinkwasser z. Z. noch diskutiert. Kropffreie Gegenden haben meist wenig Fluoride im Trinkwasser, bei viel Fluorid ist andererseits Kropf häufig[1]. War auch bei wenig Fluorid schon Kropf aufgetreten, so fehlte auch das Jod. Das Mengenverhältnis Fluor/Jod ist wohl wichtig (vgl. S. 92)[2].

Haubold[3] sieht in einem Mangel an Vitamin A bzw. Karotinen eine wesentliche Mitursache für das Entstehen eines Kropfes und bringt Belege für diese Auffassung, die aber auch eine andere Deutung zulassen. Nachprüfung und Bestätigung stehen noch aus.

Faßt man alles zusammen, so erkennt man, daß beim Zustandekommen des endemischen Kropfes vielerlei Umstände mitbeteiligt sein können[4], die sich — je nach der Örtlichkeit — in verschiedenem Ausmaß mosaikartig zusammenfügen und überlagern. Ursache des Kropfes ist wie immer die Reaktion der Schilddrüse auf die Rückkoppelung eines länger anhaltenden relativen Defizits an Schilddrüsenhormonen in der Peripherie. Dieses Hormondefizit kann entstehen durch *Blockierung seiner Biosynthese durch alimentäre strumigene Faktoren in pflanzlichen Nahrungsmitteln, Milch, Trinkwasser.* Diese Faktoren verschärfen einen relativen Mangel an exogenem Jod. Durch andere, noch nicht immer ganz überschaubare Mechanismen tragen Faktoren wie Überschuß an Kalzium bzw. Fluorid und Mangel an Vitamin A zur Kropfgenese dadurch bei, daß sie ebenfalls einen relativen Mangel an exogenem Jod verstärken. Alle diese exogenen Faktoren, die die Hormonbildung in der Schilddrüse mindern, und jene endogenen Faktoren, die den Bedarf des Körpers an Schilddrüsenhormonen erhöhen, faßt *Eggenberger*[5] zusammen und bezeichnet sie sehr anschaulich: Manifestationsfaktoren für den Kropf. Daß durch Zugabe von genügend Jodiden die Wirksamkeit dieser strumigenen Faktoren aber kompensiert und damit der Kropf vermieden werden kann, zeigt, daß relativer Jodmangel immer die primäre Ursache des endemischen Kropfes geblieben ist.

Auch bei ausreichender Versorgung mit Jod, also ohne exogenen Jodmangel, kann es zur Entstehung von Kropfen kommen, wenn die Schilddrüse das angebotene Jod nicht verwerten kann. Auch in diesen Fällen von sporadischem und familiärem Kropf ist das Defizit an Hormonjod die Ursache des Kropfes (vgl. S. 35, 57). Für die Entstehung von Knotenkröpfen oder Zysten müssen wir besondere endogene Faktoren annehmen, die in der Schilddrüse dieser Kranken liegen. Dabei kann es sich um *konstitutionell besonders erhöhte Empfindlichkeit der ganzen Schilddrüse* handeln, was vererbbar ist, oder auch nur um lokale pathologische Reaktion von Thyreozyten an bestimmten Stellen der Schilddrüse, wie das Rezidivieren von Kropfknoten an der gleichen topografischen Stelle erweist[6].

Die ganze Frage des Kropfes und die verschiedene Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber kropfauslösenden Faktoren gewinnt aber besondere Bedeutung durch die alte Erfahrung, daß Hyperthyreosen und andere Schilddrüsenerkrankungen sich vorzugsweise dann entwickeln, wenn die Schilddrüse vorher schon mehr oder weniger stark an Kropf erkrankt war[7, 8].

---

[1] v. *Fellenberg* (1938)
[2] *Straub* (1940/41)
[3] *Haubold* (1950)
[4] *Bauer* (1953)
[5] *Eggenberger* (1936)
[6] *Zondek* cs (1956)
[7] *McClendon* (1936)
[8] *Eggenberger* (1936)

Aus statistisch klinischen Beobachtungen ergibt sich namlich ein gewisser Zusammenhang zwischen Struma und Hyperthyreose Auch der Jodbasedow entwickelt sich nur bei Kropftragern Kropfknoten erlangen funktionelle Selbst standigkeit Man kann daraus entnehmen daß bei dauernder Überforderung der Thyreozyten das Regulationssystem fur die Schilddrusentatigkeit sich nicht mehr richtig den Bedurfnissen des Korpers anpassen kann Der Defekt der Regulation scheint — wie sich aus den vorstehenden Beobachtungen ergibt — in der Schild druse zu liegen

Unsere heutigen Kenntnisse von der Wirkungsweise des Jods in physiologischer Dosierung durften auch die unbegrundete Angst beseitigen vor etwaigen Scha digungen durch die Jodprophylaxe des endemischen Kropfes[1]

b) Gewerbliche und arzneiliche Kropfnoxen

Neben den naturlichen Kropfnoxen in der Nahrung gibt es auch noch strumigen wirkende Stoffe unter den gewerblich und arzneilich verwendeten Substanzen Gewerbliche Kropfnoxen sind Rhodanid Antimon Blei und Kobalt

Rhodanid wird bei der Stahlhartung verwendet — Chronische Bleivergiftung fuhrt nur selten zu Kropf mit hyperthyreotischen und in anderen Fällen atrophischen Veranderungen an der Schilddruse Diese Stoffe unterdrucken die Jodgier der Thyreozyten und schadigen wie viele Schwermetalle (Eisen Nickel) die Oxydasen und andere Fermente

Unter den Arzneimitteln gibt es mehrere von denen eine strumigene Wirkung bei langerer Darreichung bekanntgeworden ist In manchen Fallen erreicht diese sogar die von Thiouracil wie z B bei Thiobarbital (5 5 Dimethyl 2 thiobarbitur saure) das als Schlafmittel und auch als antithyreoidale Substanz verwendet wird

Bei einer zweiten Gruppe von Arzneimitteln ist die strumigene Wirksamkeit zwar sehr gering Sie werden aber oft so lange angewandt daß gelegentlich ihre strumigene Wirksamkeit zutage tritt Zu diesen Stoffen gehoren Butazolidin[3] p Amino salicylsaure p Amino benzoesaure Thiosemicarbazone[4] wie Conteben einige Sulfonamide wie Sulfaguanidin Sulfathiazol und Sulfodiazin Nur beim Promizol (4 Aminophenyl 2 amino 5 thiazolyl sulfon) erreicht die strumigene Wirkung etwa 1/5 der von Thiouracil bei p Amino benzoesaure ist sie 1/300 bei Thiosemicarbazonen weit geringer als 1/100 der von Thiouracil Butazolidin das etwas haufiger untersucht wurde hemmt die Aufnahme von Spurjod[5] in der Schilddruse und auch der Grundumsatz sinkt ab[6] Bei der antiphlogistischen Therapie mit Butazolidin ist aber seine strumigene Wirkung praktisch bedeu tungslos

Die Liste der Stoffe die auf die Schilddruse einwirken wird immer langer In den meisten Fallen handelt es sich aber nur um tierexperimentelle Untersuchungen und um Stoffe die in der Praxis weder therapeutisch noch gewerblich in solchen Dosen verwendet werden daß ihre strumigene Wirkung zu befurchten ware Fur erwahnenswert halten wir darunter noch Nitrate Chlorate Jodate 2 Thiohydantoin Ergothionein Phenothiazine Amphenon B Antistin p Hydroxy propiophenon Nadisan Antabus und Stickstofflost

[1] *Eggenberger* (1936)
[2] *Grab* (1952)
[3] *Eger* (1955)
[4] *Kuschinsky* (1951)
Green und cs (1953)
Klein org und cs (1956)

Dagegen wird die Bedeutung des Fluorids im Boden und Trinkwasser z Z noch diskutiert Kropffreie Gegenden haben meist wenig Fluoride im Trinkwasser bei viel Fluorid ist andererseits Kropf haufig[1] War auch bei wenig Fluorid schon Kropf aufgetreten so fehlte auch das Jod Das Mengenverhältnis Fluor/Jod ist wohl wichtig (vgl S 92)[2]

Haubold[3] sieht in einem Mangel an Vitamin A bzw Karotinen eine wesentliche Mitursache fur das Entstehen eines Kropfes und bringt Belege fur diese Auffassung die aber auch eine andere Deutung zulassen Nachprufung und Bestatigung stehen noch aus

Faßt man alles zusammen so erkennt man daß beim Zustandekommen des endemischen Kropfes vielerlei Umstande mitbeteiligt sein konnen[4] die sich — je nach der Örtlichkeit — in verschiedenem Ausmaß mosaikartig zusammenfugen und uberlagern Ursache des Kropfes ist wie immer die Reaktion der Schilddruse auf die Ruckkoppelung eines langer anhaltenden relativen Defizits an Schild drusenhormonen in der Peripherie Dieses Hormondefizit kann entstehen durch Blockierung seiner Biosynthese durch alimentare strumigene Faktoren in pflanz lichen Nahrungsmitteln Milch Trinkwasser Diese Faktoren verscharfen einen relativen Mangel an exogenem Jod Durch andere noch nicht immer ganz uber schaubare Mechanismen tragen Faktoren wie Überschuß an Kalzium bzw Fluorid und Mangel an Vitamin A zur Kropfgenese dadurch bei daß sie ebenfalls einen relativen Mangel an exogenem Jod verstarken Alle diese exogenen Faktoren die die Hormonbildung in der Schilddruse mindern und jene endogenen Faktoren die den Bedarf des Korpers an Schilddrusenhormonen erhohen faßt *Eggenberger*[5] zusammen und bezeichnet sie sehr anschaulich Manifestationsfaktoren fur den Kropf Daß durch Zugabe von genugend Jodiden die Wirksamkeit dieser strumi genen Faktoren aber kompensiert und damit der Kropf vermieden werden kann zeigt daß relativer Jodmangel immer die primäre Ursache des endemischen Kropfes geblieben ist

Auch bei ausreichender Versorgung mit Jod also ohne exogenen Jodmangel kann es zur Entstehung von Kropfen kommen wenn die Schilddruse das angebo tene Jod nicht verwerten kann Auch in diesen Fallen von sporadischem und fami liarem Kropf ist das Defizit an Hormonjod die Ursache des Kropfes (vgl S 35 57) Fur die Entstehung von Knotenkropfen oder Zysten mussen wir besondere endogene Faktoren annehmen die in der Schilddruse dieser Kranken liegen Dabei kann es sich um konstitutionell besonders erhohte Empfindlichkeit der ganzen Schilddruse handeln was vererbbar ist oder auch nur um lokale patho logische Reaktion von Thyreozyten an bestimmten Stellen der Schilddruse wie das Rezidivieren von Kropfknoten an der gleichen topografischen Stelle erweist[6]

Die ganze Frage des Kropfes und die verschiedene Empfindlichkeit der Schild druse gegenuber kropfauslosenden Faktoren gewinnt aber besondere Bedeutung durch die alte Erfahrung daß Hyperthyreosen und andere Schilddrusenerkran kungen sich vorzugsweise dann entwickeln wenn die Schilddruse vorher schon mehr oder weniger stark an Kropf erkrankt war[7 8]

[1] v *Fellenberg* (1938)
[2] *Straub* (1940/41)
[3] *Haubold* (1950)
[4] *Bauer* (1953)
[5] *Eggenberger* (1936)
[6] *Zondek* cs (1956)
[7] *McClendon* (1936)
[8] *Eggenberger* (1936)

als klinisch wirksam was auf seinem natürlichen Gehalt an Ergothionein (10 mg%) aus der Gruppe der Mercapto imidazole bezogen wird Auch strumigene Faktoren aus der Gruppe der Urochrome können im Blut eines Weidetieres natürlich vor kommen Im Tierversuch konnte eine Wirksamkeit des Antithyreoidins zumindest in manchen Chargen erwiesen werden[1] Hierher gehören auch Präparate aus getrocknetem Rinderblut mit dem gleichen Wirkungsprinzip[2]

Die antithyreoidale Wirkung von **Kalzium** in Dosen die den normalen Bedarf wesentlich übersteigen wurde bereits erwähnt (s S 101)

Kupfer Nickel und Eisensalze werden als Antagonisten des Thyroxins in der älteren Literatur erwähnt[3] weil sie mit Thyroxin besonders feste Komplexver bindungen eingehen die dessen Wirksamkeit aufheben Klinisch hat sich diese Behandlung nicht bewährt[4]

Ergotamin als sympatholytisches Mittel wurde ebenfalls früher häufig ein gesetzt als man die Zeichen des erhöhten Sympathicotonus bei den Hyperthyre osen zu erkennen gelernt hatte Wohl wird zwar durch adrenolytische Mittel die verstärkte Intonierung beseitigt auch der Grundumsatz sinkt um den durch Adrenalinwirkung zusätzlich erhöhten Betrag aber die hyperthyreoti che Schild drüsenfunktion wird nicht verändert[5]

Vitamin A wird als Arzneimittel bei Hyperthyreosen gern verwendet und seine Wirkung hat sich klinisch oft bewährt Seine Anwendung gründet sich auf folgende Befunde Nach Vitamin A Gaben speichert die Schilddrüse wieder mehr Kolloid[6] was man auf eine dämpfende Wirkung gegenüber dem Thyreo tropin bezieht Auch an einen direkten peripheren Antagonismus gegenüber Thyroxin in der Peripherie hat man gedacht denn Vitamin A blockiert jene Thiolgruppen in den Mitochondrien die auch Rezeptor für Thyroxin sein können Außerdem drückt Vitamin A die Sensibilisierung der Peripherie für Adrenalin wieder auf eine nur normale Empfindlichkeit herunter Durch all diese Umstände würde man wohl erklären können daß der durch Thyroxingaben experimentell erhöhte Grundumsatz durch Vitamin A wieder gesenkt werden kann mindestens zum Teil[7] Außerdem bleiben aber unter der Vitamin A Behandlung die Glykogen vorräte in Leber und besonders im Herzen länger Zeit erhalten was die erschwe renden Auswirkungen der Hyperthyreose wesentlich mildert Die durch Schild drüsenstoffe induzierte Metamorphose wird ebenfalls durch Vitamin A verzögert und endlich kann das Vitamin A Molekül durch seine vielen Doppelbindungen mehrere Jodatome organisch binden und so ihre physiologische Verwertung erleichtern Einen einheitlichen Wirkungsmechanismus des Vitamin A aber aus diesen aufgezählten Wirkungen abzuleiten ist bisher noch nicht möglich

p Amino benzoesäure ein Vitamin des B Komplexes hat auch im Tier versuch eine sichere antithyreoidale Wirkung (vgl S 46) die sich auch klinisch

[1] *Grab* (1936)
[2] *Oberdisse* es (193-) *Hesse* und es (1933) *Kraijer* (1934)
[5] *Graf* (1936) *de Visscher* und es (1952)
[7] *Berman* (1945)

Praktisch wichtiger wieder ist die Schilddrüsenwirkung von Resorzin und Thymol, Stoffen, die in der Dermatologie bzw. Kosmetik häufig und oft chronisch verwendet werden. Von beiden ist die strumigene Wirkung bekannt. Sie beruht wie bei vielen anderen Meta-oxy-Verbindungen auf ihrer Fähigkeit zur Bildung von Kupferkomplexverbindungen[1]. Kupfer ist nach neueren Untersuchungen für die Aktivität der Schilddrüse notwendig.

Daß akute Vergiftungen mit CO, Blei und Quecksilber Erscheinungen des Basedow auslösen können, wurde schon oben erwähnt. Dies beruht auf Reiz und Schädigung an Gehirnzentren und nicht auf direktem Angriff an der Schilddrüse.

4. Chemotherapie der Hyperthyreose mit Strukturanalogen des Thyroxins

Nachdem die Konstitution des Thyroxins durch *Harington*[2] bekannt geworden war, ist es der Kunst der Chemiker gelungen, eine Reihe von Verbindungen zu synthetisieren, die in ihrer Struktur Analogien zum Thyroxin aufweisen. Sie wurden pharmakologisch mehr oder weniger gründlich untersucht, und dabei lassen sich 3 Wirkungstypen unter diesen Verbindungen unterscheiden:

1. Thyroxinanaloge Verbindungen, die noch mehr oder weniger thyreomimetisch wirken, obwohl ihre Struktur von Thyroxin abweicht (s. S. 38).
2. Thyroxinanaloge Verbindungen, die in vernünftigen Dosen unwirksam sind.
3. Thyroxinanaloge Verbindungen, die dem Thyroxin gegenüber antagonistische Wirkungen haben.

Verbindungen der ersten Gruppe könnten in Frage kommen, wenn nur einzelne Wirkungen der Schilddrüsenhormone erwünscht sind.

Stoffe der dritten Gruppe können bei der Hyperthyreose in Betracht gezogen werden, wenn man die Wirkung des fertigen Schilddrüsenhormons in der Peripherie zu blockieren trachtet, wobei man das Thyroxin von seiner Haftstelle an den biochemischen Angriffspunkten verdrängt (kompetitiver Antagonismus)[3].

Von 31 synthetischen Thyroxinanalogen, die *Barker*[4] aufzählt, waren 11 praktisch unwirksam, gut wirksam waren nur 4. Klinisch geprüft ist noch keines. 3-Fluor-tyrosin und 3-Fluor-oxyphenyl-essigsäure wirken zum Teil durch Verdrängung, zum Teil durch einen anderen Mechanismus. Daß MTU-vorbehandelte Tiere auch auf nachfolgend gegebenes Thyroxin schlechter reagieren als unvorbehandelte, beruht nicht auf einem peripheren Verdrängungsmechanismus, sondern auf Hemmung von Oxydasen.

5. Unspezifisch antithyreoidal wirkende Mittel

Hier sind jene Stoffe zu besprechen, die sich nicht in eine der früheren Gruppen einreihen lassen.

Antithyreoidin/Moebius besteht aus getrocknetem Blutserum schilddrüsenloser Hammel. Es wurde früher gern benutzt, erwies sich in manchen Fällen

---

[1] *Hettche* (1954)
[2] *Harington* (1927)
[3] *Wooley* (1946)
[4] *Barker* und cs. (1951a und 1951b)

Gaben von Jod unterdrucken ebenfalls die Ausschuttung des Thyreotropins aber nur mittelbar da aus dem Jod erst Schilddrusenhormon werden muß das dann unmittelbar auf die Hypophyse zuruckwirkt Bei der Inaktivierung des Thyreotropins ist dagegen das Jod sofort wirksam Wie immer kann das Jod als Jodid Lugolsche Losung oder Dijodtyrosin gegeben werden

Thyroxin tragt auch bei zur Inaktivierung des exophthalmischen Faktors (s S 71)

Cortison und ACTH unterdrucken die uberschießende Ausschuttung von Thyreotropin aus der Adenohypophyse (s S 58 113) Wegen seiner geringeren Wirkung auf den Mineralhaushalt ist fur die antithyreotrope Wirkung Prednison vorteilhafter

Die haufig gunstige Wirkung von Sexualhormonen bei der Drosselung uber maßiger Thyreotropinsekretion kommt wohl uber einen ahnlichen Mechanismus der Sekretionsumschaltung im Hypophysenvorderlappen zustande Direkte Be weise fur diese Deutung liegen aber noch nicht in genugender Zahl vor Man kann fur diese Zwecke sowohl naturliche wie synthetische Sexualhormone verwenden um unerwunschte Nebenwirkungen auf die Sexualsphare zu vermeiden am zweckmaßigsten in Form des Notandron bzw Femandren

Da beim Basedow Thyreotropin im Serum in der Regel gar nicht vermehrt ist hat es auch wenig Zweck die gesteigerte Schilddrusenfunktion durch antithyreo trope Mittel unterdrucken zu wollen Beim Exophthalmus der auf dem Zusammen wirken mehrerer anderer Faktoren (vgl S 70) beruht sind antithyreotrope Mittel dagegen wohl angezeigt

Im Tierversuch hat sich das 2 Amino 5 nitrothiazol als antithyreotropes Mittel erwiesen

In den letzten Jahren wird auch immer wieder uber die gunstige Wirkung galenis her Praparate berichtet[1-4] denen antithyreotrope Wirksamkeit zukommt oder zugeschrieben wird Unter ihnen wären zu nennen

Lycocyn ein Preßsaft aus Lycopus europaeus dem Wolfsfuß aus der Familie der Labia ten Es wirkt langsam gilt aber als vollig unschädlich

Thyreogutt enthalt Wirkstoffe aus einer Pflanzengruppe die Lycopus virginicus nahesteht Es hemmt die Thyroxinwirkung auf Kaulquappen senkt den Sauerstoffverbrauch von Meer schweinchen nach einer mehrtagigen Latenzzeit um etwa 20 und mildert den Schreck basedow der Wildkaninchen Im Radiojodtest verminderte Thyreogutt die Jodidgier der Schilddruse

Waßrige Extrakte aus Steinhirse Lithospermum officinale inaktivieren das thyreotrope Hormon in vitro schon innerhalb von 2 Stunden Dieser Antagonismus besteht auch in vivo wenn man thyreotropes Hormon s c den Extrakt aus Steinhirse i p einspritzt Auch die strumig ne Wirkung von Methyl thiouracil kann durch solche Extrakte verhindert werden[6] Über die klinische Bewahrung ist noch nichts bekannt[7]

Über die Art der Wirkstoffe in diesen Pflanzenextrakten ist noch wenig bekannt ebenso wenig uber ihren Wirkungsmechani mus Am ehesten kommt dabei eine periphere Inaktivie rung des recht empfindlichen Thyreotropins in Betracht

Pino es (1954)
Fieg l (1954)
Lobenhofer (1951)
Kammerling (1954)
[5] *Kemper* es (1956)
Loeser (1956)
Loe er es (1955) Klin Woch 945 (1958)

bewahrt hat[1, 2]. Allerdings braucht man täglich Grammdosen, deren die Kranken leicht überdrüssig werden.

Auch **Pantothensäure**[3] hat in Tierversuchen gute antithyreoidale Wirkungen gezeigt. Von einer klinischen Bewährung ist noch nicht berichtet worden. Auch dieser Stoff hatte den Vorzug guter Verträglichkeit.

Zum Schluß *seien noch einige Stoffe erwähnt, durch deren Darreichung Defizite* aufgefüllt werden, die unter den Auswirkungen der Hyperthyreose entstanden sind. Solche Defizite haben oft recht einschneidende Folgen im Intermediärstoffwechsel, da dadurch das Ineinandergreifen biochemischer Ab- und Aufbaureaktionen gestört wird. Klinisch drückt sich dies in einer Verschärfung des Krankheitsbildes aus, die gelegentlich (nicht sehr glücklich) als Thyreotoxikose bezeichnet wird.

Zu dieser letzteren Gruppe von Stoffen gehören z. B. die Aminosäuren Glycin[4], Tyrosin[5], Cystin und Methionin. Im Tierversuch kann man mit diesen Stoffen *thyreogen bedingte Gewichtsstürze und die belastenden Auswirkungen der Hyper*thyreose mildern.

Ähnlich wirksam ist Vitamin B_{12}. Bei der experimentellen Leberschädigung erwies sich nämlich die oxydative Phosphorylierung ebenso von der Energiegewinnung durch die Atmungskette entkoppelt, wie das unter der Thyroxinwirkung eintritt, und diese Entkoppelung kann durch Vitamin B_{12} offenbar auf einem biochemischen Nebenweg überwunden werden[6, 7].

Weitere Mittel, die die toxischen Auswirkungen der Hyperthyreose durch unspezifische Wirkungen mildern, sind im letzten Abschnitt besprochen, da sie nicht zu den eigentlichen Medikamenten gehören, sondern mehr zu den *Nahrungs*stoffen.

IV. Mittel mit antithyreotroper Wirksamkeit

Solche Mittel sind erwünscht, wenn Thyreotropin im Serum dauernd erhöht ist und seine Wirkung abgeschwächt werden soll. Dies ist der Fall, wenn sich die Schilddrüse vergrößert als Folge der strumigenen Wirkung antithyreoidaler Substanzen, der thyreotropen Ophthalmopathie (S. 71) und vegetativer Regulationsstörungen[8].

Das kausal wirkende Mittel gegen diese Überschüttung mit Thyreotropin ist **Thyroxin**. Es wirkt auf doppelte Weise. Über den Reglerkreis wird die regulativ überschießende Sekretion der Hypophyse zurückgedrängt und außerdem durch die induzierte Stoffwechselsteigerung das bereits ausgeschüttete Thyreotropin rascher inaktiviert.

---

[1] *Bermann* (1945)
[2] *Taurog* und Ms. (1945)
[3] *Abelin* (1946)
[4] *Oehme* (1939)
[5] *Abelin* (1935)
Kasbekar (1956)
[7] *Fatterpaker* (1955)
[8] *Kutschera-Aichbergen* (1953)

rinde ist intakt geblieben aber das subjektive Gefuhl der Angst und der psychischen Spannung das vom Thalamus ausgeht fallt weg Schlaflosigkeit infolge ungeloster seelischer Bedrangnis erhohte Reflexerregbarkeit werden beseitigt Autonome Funktionen dagegen wie Herzleistung Atmung Blutdruck Darmtatigkeit werden nicht beeinflußt Da auch Korpertemperatur und Gewebsstoffwechsel unverandert bleiben eignen sich diese Mittel gut zur *Beruhigung vor der Grundumsatbestimmung* Diese Mittel bewirken keine Mudigkeit konnen also auch morgens gegeben werden Ihre Wirkung setzt rasch ein und halt nur einige Stunden vor da sie mit dem Harn bald wieder ausgeschieden werden Bei der Kombination mit echten Schlafmitteln dagegen verlangern sie deren Wirkungsdauer Typische Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind im Anhang S 126 aufgefuhrt Bei starker Übererregung des Sympathikus wie sie bei vielen Hyperthyreosen vorkommt reicht ihre Wirkung nicht aus man muß dann zu den eigentlichen sedativen Mitteln ubergehen

Ihre Anwendung ist eine wertvolle Hilfe um psychische Reizbarkeit die Übererregung wahrend der Tagesstunden und die Wetterfuhligkeit zu vermindern Hierher gehoren die fur langere Zeit wirksamen Barbiturate[1] insbesondere das Prominal das kaum hypnotisch wirkt und als spezifisches Dampfungsmittel fur das Zwischenhirn gilt[1] Prominal senkt den erhohten Blutjodgehalt[2] und auch jenen Anteil des Grundumsatzes der durch die uberhohte sympathische Empfindlichkeit schon durch die Basissekretion von Adrenalin bewirkt wird[3] der thyreogen bedingte Gewebsstoffwechsel bleibt dagegen unbeeinflußt Luminal und Veronal als eigentliche Schlafmittel wirken in kleinen Dosen ebenfalls auf Hirnrinde und Thalamus und sind bei dieser zuruckhaltenden Dosierung haufig Bestandteile der handelublichen sedativen Mischpraparate Thiothyr ist eine Thiobarbitursaure die neben ihrer hypnotischen Wirkung auch noch eine antithyreoidale Wirkung wie Methylthiouracil in gewichtsgleichen Dosen hat Bei barbitursaurefreien Schlafmitteln ist die sedierende Wirkung auf den Thalamus nicht immer ebenso gut ausgepragt wie beim Prominal Reserpin und Megaphen wirken in maßigen Dosen ebenfalls sedativ beeinflussen aber nur die empfindlichen Bereiche des Zwischenhirns und weniger die Hirnrinde und dampfen dabei die Ansprechbarkeit dieser Zentren auf Thyroxin[4] Handelsubliche Praparate siehe S 126

Sympatholytisch wirkende Stoffe sind kausale Mittel bei der hyperthyreotisch erhohten Sympathikusempfindlichkeit aller vegetativen Funktionen Sie greifen im Gegensatz zu den zentral wirkenden Barbituraten an den peripheren Empfangerstellen fur die adrenergischen Impulse an Bei Kombination mit Barbituraten konnen ihre Dosen klein gehalten werden wie sie in den meisten sedativen Mischungen vorliegen Handelspraparate vgl S 126 Erst wenn mit dem Erfolg einer antithyreoidalen Behandlung auch die Zeichen sympathischer Übererregung zuruckgehen kann die Medikation der Sedativa abgesetzt oder eingeschrankt werden

[1] *Falta* es (1938)
Fen es (1937)
Kuschl es (1954)
St auss es (1954)

V Arzneimittel, die durch ihre Wirkung auf zentrales und peripheres Nervensystem die Erkrankungen der Schilddruse beeinflussen

In Abschnitt B (s S 11 50 63) wurden die Wechselbeziehungen zwischen pathologischer Schilddrusenfunktion und Nervensystem geschildert und dabei Hirnrinde und Zwischenhirnzentren animalisches und vegetatives System in Betracht gezogen Hier interessiert die Frage in welcher Weise und durch welche Mittel lassen sich Schilddrusenerkrankungen vom Nervensystem her beeinflussen

Solche indirekt wirkenden Mittel mußten fruher ofter und fur langere Zeit verwendet werden als noch keine antithyreoidalen Mittel zur Verfugung standen die ja direkt die Hormonbildung drosseln aber ganz entbehren kann man die neural angreifenden Mittel immer noch nicht In manchen Fallen steht die Übererregung des Sympathikussystems so beherrschend im Vordergrund des Krankheitsbildes daß sie therapeutische Maßnahmen erzwingt Auch die lange Anlaufzeit bis antithyreoidale Mittel oder Radiojod bei den hyperthyreotischen Beschwerden wirksam werden macht ihre Anwendung erforderlich Bei der praoperativen Behandlung und der toxischen Krise haben solche Mittel ihren *berechtigten Platz im Rahmen der ubrigen Arzneibehandlung (s klinischer Abschnitt S 199 211)*

Aufgabe der klinischen Funktionsdiagnostik ist es die Falle mit echten Schilddrusenerkrankungen abzutrennen von jenen mit vegetativer Übererregbarkeit aber physiologischer Schilddrusenfunktion (vgl klinischer Abschnitt S 153 160) Diese letzteren Kranken mit ihren subjektiv oft sehr stark empfundenen Beschwerden stellen das Hauptkontingent fur sedative Mittel

Bei der Behandlung der Hyperthyreose mit ihrem uberhohten Sympathikotonus gilt es das Zentralnervensystem zu dampfen Schon vor der Anwendung von Medikamenten ist es daher notwendig die einfallenden Sinnesreize — Larm grelles Licht dauernde Storungen — so weit als moglich auszuschließen Psychische Insulte wie Verdruß Ärger Sorgen werden am besten durch Milieuwechsel ausgeschaltet mit der zusatzlichen Moglichkeit den Kranken durch leichte sinnvolle Beschaftigung abzulenken Durch diese arztlichen Maßnahmen kann die Wirkung von Arzneimitteln unterstutzt werden die zu verordnenden Dosen konnen gering bleiben und differentere Mittel sogar entbehrlich werden

Arzneimittel mit denen man die Reaktion des Nervensystems auf außere Reize vermindern kann uben ihre sedative Wirkung durch verschiedene Mechanismen aus die wir der Reihe nach kurz wurdigen wollen um dem Arzt die Auswahl aus den vielen angebotenen Moglichkeiten zu erleichtern

Als **Psychoplegika** bezeichnet man Mittel die eine Art von Gelassenheit erzeugen die den Kranken uber psychische und korperliche Unannehmlichkeiten hinwegkommen laßt (man nennt sie auch **Ataraktika** weil sie sich gegen die Erregung richten) Diese Mittel erschweren die Verbindung zwischen Thalamus und Großhirnrinde die wahrnehmende und motorische Funktion der Großhirn

Schließlich sei noch betont daß Sedativa nur verordnet werden sollten wenn ein wirkliches Bedurfnis dafur vorliegt Allzu lang fortgesetzte Darreichung be eintrachtigt Appetit und Verdauungstatigkeit kann zu Uberempfindlichkeit oder auch zur Gewohnung fuhren und macht den Kranken vielleicht sogar psychisch abhangig von einem Mittel Meist gibt man die Sedativa oral Suppositorien haben den Vorteil daß sie den Magen nicht belasten Die Dosis muß aber dabei hoher sein als bei Tabletten die Wirkung setzt wegen der geringeren Resorption auch erst spater ein

VI Besondere Medikamente Arznei Behandlung der Komplikationen

Hier soll die pharmakologische Begrundung gegeben werden fur die Verordnung wichtiger und bewahrter Medikamente aus Wirkungsgruppen die bisher noch nicht beruhrt wurden Daran schließen sich noch einige pharmakologische An merkungen an zu Medikamenten deren Wirkung durch die bestehende Schild drusenerkrankung verandert wird und zu Arzneistoffen zur Behandlung besonde rer Situationen

Cortison und die ihm verwandten Wirkstoffe sind hochwirksame Hormone die nicht leichtfertig angewandt und dosiert werden durfen Sie werden in mehre ren Funktionsbereichen wirksam und konnen bei verschiedenen Schilddrusen erkrankungen eingesetzt werden

Bei der Hyperthyreose drosselt Cortison die thyreotrope Sekretion im Hypophysenvorderlappen und hemmt auf diese Weise die Auswirkungen von Thyreotropin Dadurch wird die Jodidgier der Schilddruse gedrosselt Diese Hemmung der Schilddrusenfunktion tritt auch dann noch ein wenn die Schild druse sich durch den thyreotrop gesteuerten Reglerkreis nicht mehr beeinflussen laßt Cortison schrankt namlich die Hormonsynthese auch durch direkte Ein wirkung auf die Thyreozyten ein[1] Als Folge dieser verminderten Schilddrusen tatigkeit sinkt das eiweißgebundene Jod und der gesamte Jodumsatz (Kon versionsrate) nimmt ab

Prednison und das etwas besser wasserlosliche Prednisolon wirken ganz ebenso wie Cortison nur etwa 3mal starker und haben den weiteren Vorzug daß sie Mineral und Wasserhaushalt unbeeinflußt lassen

Corticotrophin (ACTH) verspricht nur dann einen Erfolg wenn die Neben nieren noch ansprechbar sind und ihre Hormone tatsachlich bilden konnen

Desoxy corticosteron acetat (DOCA) drosselt ebenfalls die Jodspeicherung in der Schilddruse ganz erheblich und zwar wegen der jetzt vermehrten Jodid ausscheidung im Harn Die Clearancewerte fur die Niere werden durch DOCA erhoht so daß jetzt der Schilddruse einfach weniger Jodid zufließt

---

[1] *Forsham* es (1948)
Zingg es (1953)

In den handelsublichen sedativen Mischungen sind Kombinationen der vorgenannten Praparate enthalten Solche Kombinationen mehrerer Mittel die an verschiedenen Organsystemen angreifen haben den Vorteil daß sich ihre synergistischen Wirkungen addieren die antagonistischen gegenseitig aufheben Die Dosen der Mischungsbestandteile konnen also geringer sein als bei Darreichung einzeln Die Mittel mussen im zeitlichen Ablauf ihrer Wirkung zusammen passen Bei den handelsublichen Praparaten sind die Einzelbestandteile in einem starren Verhaltnis der Dosen miteinander gemischt aber da die ausgewogene harmonisch wirkende Mischung gelegentlich an einen engen Dosenbereich der Einzelstoffe gebunden ist erfordert die individuelle Rezeptur die sich den Bedurfnissen der Kranken anpaßt Geschick und Erfahrung

In vielen sedativen Mischungen werden sympathiko und parasympathikolytische Mittel gemeinsam angeboten weil sie in gewissem Sinne synergistisch wirken Bei allzu starker Zuruckdrangung der Reaktionsbereitschaft des sympathischen Systems wird ja erfahrungsgemaß auch die Gleichgewichtslage des parasympathischen Systems verschoben und zwar oft uber die erforderliche Kompensation hinausgehend Daher erganzen sich sympathikolytische und vagolytische Mittel oft recht gut weil sie die Spitzenwerte der jeweiligen Erregung abschneiden Bei der Hyperthyreose muß man mit vagolytischen Mitteln vorsichtig sein da die Zuruckdrängung der vagalen Erregbarkeit reaktiv den Sympathikotonus wieder verstarkt der ja bei der Hyperthyreose an sich schon unerwunscht hoch ist

Viele sedative Mischungen enthalten auch noch Extrakte aus Pflanzen die als klinische Beruhigungsmittel beliebt sind Ihre spezifischen Wirkstoffe sind meist unbekannt die pharmakologische Wirkungsanalyse daher unvollständig

Fur kurz dauernde Anwendung ist die sedative Wirkung der Bromide manchmal wertvoll die aber weit hinter der von Prominal und Luminal zuruckbleibt der Bromidschlaf ist flach und wenig erfrischend Abasin und Adalin enthalten zwar Brom haben aber keine Bromidwirkung Auf die Schilddrusenfunktion sind Bromide ohne Einfluß Meist gibt man die Bromide als Kalzium oder Strontiumsalz und dabei kommt auch noch die Wirkung dieser Kationen zutage Sie vermindern die Durchlassigkeit von Zellmembranen und drosseln so wiederum die zentrale Übererregung des vegetativen Systems Gaben von AT 10 erhohen den Kalziumionengehalt im Serum gleich fur mehrere Tage Kalzium beseitigt die bekannte Wetterabhangigkeit der hyperthyreotischen Beschwerden die bei feuchtwarmem Wetter besonders unangenehm sind

Morphin ist als Mittel gegen die Erregung der Hyperthyreosekranken vollig ungeeignet Es wird schlecht vertragen setzt die Erregbarkeit des Atemzentrums zu sehr herunter so daß die Atmung flach und oberflachlich wird und die Sauerstoffversorgung der Gewebe Not leidet was den Zustand der Hyperthyreosekranken subjektiv und objektiv verschlechtert

Die Lethargie und geringe Reaktionsbereitschaft bei Hypothyreose lassen an Mittel zur Anregung von Psyche und Nervensystem denken Es ist aber wenig sinnvoll in diesen Fallen das Nervensystem durch Arzneimittel anregen zu wollen da dessen Ansprechbarkeit herabgesetzt ist und vor allem auch die Fahigkeit zu Regulationen im vegetativen System bei diesen Kranken vermindert ist Zufuhr von Schilddrusenhormon hebt die psychische und nervose Reaktionsbereitschaft dieser Kranken wieder bis zur Norm

lung mit antithyreoidalen Substanzen sollten sie auch im euthyreoten Zustand noch fortbestehen so kann jetzt mit Erfolg Chinidin gegeben werden (vgl S 66)

Besondere Situationen im Verlauf von Schilddrusenerkrankungen erfordern manchmal den Einsatz besonderer Arzneimittel

Bei manchen Hyperthyreosekranken ist die motorische und psychische Erregung so stark und bedrohlich daß die ublichen sedativen Mittel nicht ausreichen In solchen Fallen hat sich Paraldehyd bewahrt als bestes Schlaf und Beruhigungsmittel da es zuverlassig und rasch wirkt und weder Kreislauf noch Atmung noch Stoffwechsel beeintrachtigt Man gibt es am besten in ver dunnter Losung da es schlecht schmeckt und den Magen reizt oder rektal Auch zur Bekampfung der manchmal bedrohlich werdenden Rastlosigkeit der Delirien und Psychosen hat sich Paraldehyd bewahrt

Behandlung einer Hyperthyreose wahrend der Schwangerschaft erfordert besondere arztliche Aufmerksamkeit In solchen Fallen mussen antithyreoidale Substanzen besonders vorsichtig dosiert werden da sie auch die Plazentarschranke uberschreiten und beim Fotus strumigen wirken konnen besonders das Perchlorat Eine Radiojodbehandlung ist in der Schwangerschaft nicht erlaubt wegen der Gefahr der Keimschadigung In der Laktationsperiode konnen antithyreoidale Substanzen bei der Mutter nur dann gegeben werden wenn der Saugling kunstlich ernahrt wird da sie in die Muttermilch ubergehen

Immer wieder wird uber Falle berichtet die als Jod refraktar gelten bei denen also die Jodbehandlung der Hyperthyreose versagt Es ist schwierig im einzelnen die Grunde dafur aufzuklaren (vgl S 82–87) Da man heute uber die rasch und sicher wirksamen antithyreoidalen Mittel und Radiojod verfugt sollte man die Hyperthyreose nicht mehr mit Jod behandeln

Die Arzneibehandlung zur Vorbereitung auf eine Schilddrusenresektion ist im klinischen Teil schon erortert Hier sei noch besonders betont daß alle bei der Operation[1] angewandten Medikamente bei Hyperthyreosekranken be sonders uberlegt dosiert werden mussen

Viele erfahrene Chirurgen bevorzugen Lokalanasthesie[1 3] Der ubliche Zusatz von Suprarenin muß unterbleiben da die Kranken ja gegen Adrenalin besonders empfindlich sind Auch der Zusatz von Corbasil kann zu einer Schwellung der Schilddruse fuhren aus nicht ganz geklarten Grunden Um das injizierte Lokal anasthetikum vor allzu raschem Abtransport zu bewahren verwendet man als Sperrsubstanz Hypophysin oder Pituitrin Andere Chirurgen bevorzugen Intu bationsnarkose[2 4] mit Lachgas oder Äther in ublicher Weise Die sogenannte potenzierte Narkose[2 3 5] nach Vorbehandlung mit Atosil und sympatholytischen Mischungen hat sich klinisch ebenfalls bewahrt[6] sie scheint vom pharmakolo gischen Standpunkt aus am besten gerechtfertigt da die Sympathikolytika dabei immer indiziert sind und die kontrollierte Abkuhlung die Stoffwechsel belastung fur den Patienten verringert Bei jeder Operation steht ja der Korper unter forcierter Wirkung des endogenen Adrenalins und verliert dabei Glykogen

Scheicher (1955) — *Wachsmuth* (1955)
Kapfhammer es (1956) — *Fuchs* (1955)
Paschold (1955) — [6] *Haumann* es (1955)

Bei der Hypothyreose wird Cortison notwendig zur Substitutionstherapie weil bei ungenugender Schilddrusenfunktion kein endokrines Organ mehr seine erforderliche Leistungsfähigkeit erreicht Wird durch Thyroxinbehandlung der Stoffwechsel bei Myxodem gesteigert und mit der Zeit zur Norm erhoht so muß man durch Cortisongaben verhindern daß es zur Addisonkrise kommt Am gunstigsten ist die Kombination mit ACTH damit die Nebennierenrindenfunktion nicht ganz einschlaft Dies gilt fur alle Formen von Myxodem besonders aber fur das hypophysar bedingte

Bei entzundlichen Veranderungen an der Schilddruse (Thyreoiditis) in der Haut und in der Orbita bei progressiver Ophthalmopathie macht man von der lokalen antiphlogistischen Wirksamkeit des Cortisons und seiner Verwandten Gebrauch

Bei der toxischen Krise wirkt Cortison substitutiv und damit zuweilen lebensrettend da die Nebennierenrinde vollig erschopft ist DOCA hilft bei dem großen Flussigkeitsverlust in diesen Fallen mit wieder Wasser zu retinieren Wegen der bedrohlichen Lage der Kranken verwendet man am besten die wasserloslichen (Glukosid) Formen dieser Praparate deren Wirkung rasch eintritt

Ganz analog wie die Corticosteroide werden auch die Steroide der Ovarien wirksam Östrogene (Androgene dagegen kaum) hemmen die Jodidbindung in der Schilddruse weil sie die thyreotrope Funktion des Vorderlappens unterdrucken[1] ahnlich wie Cortison Progesteron vermindert die Jodidgier der Schilddruse weil unter seiner Wirkung zu viel Jodid durch den Harn verlorengeht Um die Sexualhormone ungehindert anwenden zu konnen muß man ihre spezifischen Sexualwirkungen entscharfen z B indem man Östrogene und Androgene mischt etwa in Form des Femandren Um die anabolische Wirksamkeit des Testosterons beim thyroxinbehandelten Myxodem ausnutzen zu konnen benutzt man zweckmaßig das nicht virilisierende Notandron = Methyl androstendion das daher auch bei Frauen anwendbar ist

Bei einigen wichtigen Arzneimitteln muß bedacht werden daß ihre Wirksamkeit bei Schilddrusenerkrankungen verandert ist

Strophanthin und Digitalis werden von Hypothyreosepatienten die nicht selten auch an einer Kreislaufinsuffizienz leiden in den ublichen Dosen schlecht vertragen da die Sauerstoffversorgung fur eine verstarkte Herzleistung noch nicht ausreicht Man muß in solchen Fallen mit kleinen Dosen beginnen und kann sie erst steigern wenn durch Thyroxin ein euthyreoter Zustand erreicht ist (vgl S 66) Bei Hyperthyreosekranken sprechen Digitalis und Strophanthin in den ublichen Dosen schlecht an weil fur die verstarkte Herzleistung die Sauerstoffversorgung nicht ausreicht Hohere als ubliche Dosen werden schlecht vertragen Die Herzleistung bessert sich sofort mit antithyreoidaler Behandlung

Chinidin wirkt aus den gleichen Grunden ebenfalls nur bei euthyreoten Kranken wenn man die Flimmerarrhythmien bei Hyperthyreose behandeln will Die Pulsunregelmaßigkeiten dabei verschwinden meist schon unter der Behand

[1] *Oberdisse* es (1942)

lung mit antithyreoidalen Substanzen sollten sie auch im euthyreoten Zustand noch fortbestehen so kann jetzt mit Erfolg Chinidin gegeben werden (vgl S 66)

Besondere Situationen im Verlauf von Schilddrusenerkrankungen erfordern manchmal den Einsatz besonderer Arzneimittel

Bei manchen Hyperthyreosekranken ist die motorische und psychische Erregung so stark und bedrohlich daß die ublichen sedativen Mittel nicht ausreichen In solchen Fallen hat sich Paraldehyd bewahrt als bestes Schlaf und Beruhigungsmittel da es zuverlassig und rasch wirkt und weder Kreislauf noch Atmung noch Stoffwechsel beeintrachtigt Man gibt es am besten in verdunnter Losung da es schlecht schmeckt und den Magen reizt oder rektal Auch zur Bekampfung der manchmal bedrohlich werdenden Rastlosigkeit der Delirien und Psychosen hat sich Paraldehyd bewahrt

Behandlung einer Hyperthyreose wahrend der Schwangerschaft erfordert besondere arztliche Aufmerksamkeit In solchen Fallen mussen antithyreoidale Substanzen besonders vorsichtig dosiert werden da sie auch die Plazentarschranke uberschreiten und beim Fotus strumigen wirken konnen besonders das Perchlorat Eine Radiojodbehandlung ist in der Schwangerschaft nicht erlaubt wegen der Gefahr der Keimschadigung In der Laktationsperiode konnen antithyreoidale Substanzen bei der Mutter nur dann gegeben werden wenn der Saugling kunstlich ernahrt wird da sie in die Muttermilch ubergehen

Immer wieder wird uber Falle berichtet die als Jod refraktar gelten bei denen also die Jodbehandlung der Hyperthyreose versagt Es ist schwierig im einzelnen die Grunde dafur aufzuklaren (vgl S 82–87) Da man heute uber die rasch und sicher wirksamen antithyreoidalen Mittel und Radiojod verfugt sollte man die Hyperthyreose nicht mehr mit Jod behandeln

Die Arzneibehandlung zur Vorbereitung auf eine Schilddrusenresektion ist im klinischen Teil schon erortert Hier sei noch besonders betont daß alle bei der Operation[1] angewandten Medikamente bei Hyperthyreosekranken besonders uberlegt dosiert werden mussen

Viele erfahrene Chirurgen bevorzugen Lokalanasthesie[1 3] Der ubliche Zusatz von Suprarenin muß unterbleiben da die Kranken ja gegen Adrenalin besonders empfindlich sind Auch der Zusatz von Corbasil kann zu einer Schwellung der Schilddruse fuhren aus nicht ganz geklarten Grunden Um das injizierte Lokalanasthetikum vor allzu raschem Abtransport zu bewahren verwendet man als Sperrsubstanz Hypophysin oder Pituitrin Andere Chirurgen bevorzugen Intubationsnarkose [4] mit Lachgas oder Ather in ublicher Weise Die sogenannte potenzierte Narkose[2 3 5] nach Vorbehandlung mit Atosil und sympatholytischen Mischungen hat sich klinisch ebenfalls bewahrt[6] sie scheint vom pharmakologischen Standpunkt aus am besten gerechtfertigt da die Sympathikolytika dabei immer indiziert sind und die kontrollierte Abkuhlung die Stoffwechselbelastung fur den Patienten verringert Bei jeder Operation steht ja der Korper unter forcierter Wirkung des endogenen Adrenalins und verliert dabei Glykogen

[1] *Sch ucher* (1955)
[2] *Kapfhammer* es (1956)
[3] *Paschold* (1955)
[4] *Wachsmuth* (1955)
[5] *Fuchs* (1955)
[6] *Haumann* es (1955)

und viele andere Reservestoffe, die für den Notfall bereit waren. Aus diesem Grund sind sympatholytische Mittel sehr angezeigt.

Zur Schmerzlinderung nach der Operation haben sich die Barbiturate bewährt, gemischt mit Pyramidon und Kodein, die die Schmerzschwelle heraufsetzen. Morphin und seine modernen Verwandten sind wegen ihrer dämpfenden Wirkung auf die Atmung nicht geeignet.

Tritt nach der Operation Verschlimmerung ein, die zur postoperativen Krise führen kann, so bewähren sich hohe Dosen von Jod, die die Ausschüttung von Hormon sofort blockieren, und von Cortisol, das gegen die gleichzeitige Erschöpfung der Nebennierenrinde wirkt.

Viele klinische Beobachtungen sprechen dafür, daß die postoperative Krise einen etwas anderen Akzent trägt als die spontan auftretende toxische Krise. Sie häuft sich z. B. in bestimmten Gegenden mit endemischem Kropf und ist schwerer arzneilich zu beeinflussen als die spontane Krise. In jedem Fall bewährt haben sich aber die Mittel, die die vegetative Übererregung dämpfen (Sedativa, insbesondere Megaphen und Reserpin)[1] und die wasserlöslichen Nebennierenrindenpräparate, also Cortisol, Cortison und Desoxycorticosteron als Glukosid[1].

VII. Kombinierbarkeit von Arzneimitteln bei Schilddrüsenerkrankungen

Die folgenden etwas schematisierten Leitsätze sollen die Indikationen der Arzneimittel etwas übersichtlicher machen und damit die Entscheidung erleichtern, welche Stoffe vorteilhaft miteinander kombiniert werden können und welche Kombinationen zu widerraten sind. Einzelheiten wie etwa Dosen und Dauer der Behandlung sind im klinischen Abschnitt besprochen.

1. Die Kombination von antithyreoidalen Substanzen und Jod empfiehlt sich nur als medikamentöse Behandlung vor Operationen. Man gibt zunächst die antithyreoidale Substanz allein, bis die Grundumsatzwerte bis fast zur Norm *abgefallen sind, der Hormonvorrat in der Schilddrüse sich also beinahe erschöpft* hat. Erst dann gibt man Jod dazu, um die Kolloidansammlung anzuregen und die reaktiv zu starke Wirkung des Thyreotropins zu unterdrücken. Unzweckmäßig ist es dagegen, mit einer Jodbehandlung zu beginnen und nachher erst die antithyreoidale Substanz zu geben, denn deren Wirkung tritt ja jetzt erst verzögert ein, weil die Schilddrüse einen beträchtlichen Vorrat an fertigem Hormon hat, auf dessen Ausschüttung und Auswirkung die antithyreoidalen Mittel keinen Einfluß haben. Ist ein Kranker mit Jod schon anderweitig vorbehandelt, so soll man das Jod nur allmählich durch antithyreoidale Substanzen ersetzen. Man kann so jene *Verschlimmerungen vermeiden, die dann zu befürchten sind, wenn die* in der Schilddrüse gestapelten Hormonmengen plötzlich in den Kreislauf geworfen werden durch Wirkung jenes Thyreotropins, das reaktiv nach den antithyreoidalen Mitteln sezerniert wird.

---

[1] *Weaver* cs (19[illegible]6)

2. Nur bei der Behandlung der thyreotoxischen Krise muß man von den Leitsätzen bei 1. abweichen und zuerst besonders hohe Dosen Jod geben, um die weitere Ausschüttung des Hormons sofort abzustoppen, und gibt dann eine gut wirkende antithyreoidale Substanz. Ihre Anlaufzeit bis zum Wirkungseintritt ist um so kürzer, je mehr der Hormonvorrat der Schilddrüse erschöpft ist.

3. Behandelt man Hyperthyreose mit antithyreoidalen Substanzen, so soll zur Unterdrückung ihrer strumigenen Wirkung nicht gleich von Anfang an Thyroxin gegeben werden, sondern erst später, wenn die hypothyreotische Grenze erreicht ist und die Schilddrüse wieder empfindlicher den Impulsen des Reglerkreises gehorcht.

4. Bei der Radiojodbehandlung eines Malignoms kann es zweckmäßig sein, die Jodidgier der Schilddrüse zu erhöhen durch vorherige Gabe von thyreotropem Hormon. Dasselbe erreicht man durch Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen, die durch Rückkoppelung die Thyreotropinausschüttung erhöhen. Eine Woche nach der Dosis Radiojod kann mit antithyreoidalen Substanzen weiter behandelt werden. Behandlung mit gewöhnlichem Jod ist kontraindiziert, da damit die Jodidgier vermindert und die Verweildauer des Radiojods in der Schilddrüse verkürzt wird.

5. Sinkt bei der Radiojodbehandlung der erhöhte Grundumsatz, so werden zur Bekämpfung der Hypothyreose dauernd kleine Gaben von Glandula thyreoidea siccata gegeben, damit die Schilddrüsenzellen nicht durch die dauernde Wirkung des reaktiv ausgeschütteten Thyreotropins zu sehr angeregt werden, weil dadurch die Gefahr einer malignen Entartung der Thyreozyten erhöht werden könnte.

6. Perchlorat kann ebensowenig wie Rhodanid (= Thiocyanat) mit Jod kombiniert werden, da es Jod aus der Schilddrüse verdrängt. Perchlorat wirkt daher nur schlecht, wenn hyperthyreotische Kröpfe mit Jod vorbehandelt sind.

7. Perchlorat kann man dagegen mit Methylmercaptoimidazol sowie den anderen Stoffen der Thioharnstoffgruppe (s. S. 94—99) kombinieren, da beide Stoffgruppen verschiedene Angriffspunkte haben.

8. Antithyreoidale Mittel, die zur wochenlangen Vorbehandlung vor der Radiojodtherapie der Malignome und ihrer Metastasen gegeben werden, kombiniert man zweckmäßig mit 0,1 mg Thyroxin zur Verhütung der reaktiven Ausschüttung von thyreotropem Hormon.

9. Sedative Mischpräparate, sympatholytische und zwischenhirndämpfende Mittel lassen sich mit antithyreoidalen Substanzen gut kombinieren.

10. Thyreotropin läßt sich mit Trijodthyronin und Thyroxin schlecht kombinieren (vgl. S. 80).

VIII. Allgemeine Maßnahmen bei der Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen

Von den allgemeinen Maßnahmen, die zur Behandlung der Hyperthyreose gehören, seien nur jene erwähnt, die noch in den Bereich des Pathophysiologen und Pharmakologen gehören.

1 Die Ernahrungsweise

Die Empfehlung einer besonderen Kost bei der Behandlung der Hyperthyreose ist heute nicht mehr so wichtig wie fruher da sicher wirkende antithyreoidale Substanzen zur Verfugung stehen Ein Basedowkranker dessen Grundumsatz beispielsweise um 80% erhoht ist hat wenn man den zusatzlichen Aufwand fur Verdauungsarbeit geringe Muskelbetatigung und nervose Leistungen hinzurechnet einen Gesamtverbrauch von 4000 kcal der bei starker Stoffwechselsteigerung noch auf 6000 kcal und mehr ansteigen kann Dementsprechend hoch ware sein Nahrungsbedarf der aber nicht gedeckt werden kann und auch nicht gedeckt zu werden braucht Leichte Unterernahrung ist sogar zweckmaßig Der Protein bedarf ist bei langerer Krankheitsdauer nicht nennenswert erhoht Mit 1 g leicht verdaulichem tierischem Protein/kg Korpergewicht (Milch Kase mageres Fleisch) kann man die Kranken im Stickstoffgleichgewicht halten Zugabe von Kohlen hydraten schutzt die Glykogenspeicher in der Leber Milchzucker ist dabei be sonders zweckmaßig da er rasch und gut verwertet wird nicht zu suß ist und daher auf die Dauer nicht widersteht und nicht zu abnormen Garungen und damit zu Durchfallen fuhrt Zu viel an Fett fuhrt leicht zu Diarrhoe mit uberschießendem *Nahrstoffverlust Gekuhlte Obstsafte mildern die Warmestauung und fuhren* Mineralstoffe leicht verwertbare Kohlenhydrate sowie wasserlosliche Vitamine zu Bei Hypothyreose sind diatetische Maßnahmen gegen die haufig bestehende Obstipation angezeigt

2 Vitamine

Wegen des erhohten Stoffwechsels werden bei der Hyperthyreose nicht nur vermehrt Nahrstoffe verbraucht sondern auch mehr Vitamine Wenn deren Zufuhr ungenugend ist mussen die geringen Vitaminreserven des Korpers ange griffen werden die sich rasch erschopfen Der Intermediarstoffwechsel wird da durch in zunehmendem Maß auf unphysiologische Bahnen abgedrangt und unokonomisch Daher muß man alle notwendigen Vitamine zufuhren und zwar in doppelter bis dreifacher Menge des optimalen Bedarfs eines Gesunden Diese erhohten Vitaminmengen sollen nicht nur den laufenden Verbrauch decken sondern die bei langeren Erkrankungen verlorengegangenen Reserven wieder auffullen Diese absichtlich uberhohten Vitaminmengen konnen nur noch arzneilich gegeben werden am besten in Form der handelsublichen Mischungen der wichtigsten Vitamine die man zweckmaßig uber den Tag verteilt gibt Konzentrierte Vitamin praparate haben den Vorzug daß sie den Appetit des Kranken nicht beeintrach tigen Ein Überschuß an Vitaminen ist in keiner Weise schadlich Ausreichende Vitaminversorgung kann ernsthafte Komplikationen verhuten Auf eine betonte Zufuhr von Vitaminen ist auch bei den anderen Schilddrusenerkrankungen Ge wicht zu legen Bei den entzundlichen und bosartigen Erkrankungen ist ja ebenfalls der Bedarf an Vitaminen immer erhoht und bei dem normalen Bedarf der Hypothyreose ist die Zufuhr mit der Nahrung meist ungenugend Von ein zelnen Vitaminen ware noch zu *erwahnen*

Vitamin A (und die anderen fettlöslichen Vitamine) sollte man bei gestörter Fettverdauung in Form von Emulsionen geben, die beim Eintropfen der geeigneten Vitamin-A-Lösung in Wasser entstehen. Die rasche und vollständige Resorption wird dadurch erleichtert.

Durch Zugabe von B-Vitaminen[1,2] kann die durch Thyroxin bedingte Gewichtsabnahme von Versuchstieren verhindert werden (s. S. 46). B-Vitamine gehören ja zu den Kofermenten lebenswichtiger Enzyme, und durch ihre Bereitstellung werden die intermediären Umsetzungen wieder in physiologische Bahnen gelenkt und dadurch ökonomischer.

Die bei der Hyperthyreose auftretende Kreatinurie sowie die Vermehrung von Brenztraubensäure im Blut kann durch hohe Dosen Thiamin verhütet werden. Durch Zulage von Thiamin, noch besser aber des ganzen B-Komplexes, wird nicht nur die Verwertung der Nahrung wesentlich verbessert, sondern auch die klinisch ungern gesehene Appetitlosigkeit und die Achylie behoben.

Der Bedarf an Vitamin C ist bei der Hyperthyreose noch größer als der der anderen Vitamine[3,4], wie Bilanzversuche gezeigt haben.

Durch Zugabe genügender Mengen Askorbinsäure kann die Funktion der Nebennieren, die ja bei Hyperthyreose intensiv beansprucht ist, unterstützt werden. Auch bei der Behandlung der übrigen Schilddrüsenerkrankungen haben Vitamin-C-Zulagen beträchtliche Vorteile[5,6].

Vitamin E nimmt eine Sonderstellung ein. Nach neueren Untersuchungen[7] ist es sogar bei der Primärreaktion der Schilddrüsenhormone in den peripheren Rezeptorsystemen beteiligt. Dabei wird viel Vitamin E verbraucht, das bei anderen Stoffumsetzungen dann fehlt. Die erhöhte Ausscheidung von Kreatin im Harn als Ausdruck eines unökonomischen Muskelstoffwechsels bei der Hyperthyreose kann durch Vitamin-E-Gaben erheblich eingeschränkt werden[8].

Die Zufuhr von Vitaminen bietet viele Vorteile. Sie sind völlig gefahrlos und ersparen oft den Einsatz differenter wirkender Mittel.

3. Leberschutzstoffe

Die Leber ist bei der Hyperthyreose sehr belastet, da sie pro Zeiteinheit weit mehr Stoffwechselprodukte verarbeiten muß als bei Euthyreose. Lebergifte, auch schon kleinste Mengen Alkohol, wirken bei Hyperthyreose besonders stark, d. h. schon in wesentlich kleinerer Dosis als bei gesunder Schilddrüse. Man muß daher die Leber in ihrer Tätigkeit unterstützen und sie mit allen Stoffen ausrüsten, die sie zur erhöhten Stoffwechselleistung benötigt. Gereinigte Präparate aus Leber, die den Parenchymfaktor enthalten, bilden auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen eine wirksame Unterstützung der Leberfunktion. Eine Nahrung, die reich an schwefelhaltigen Aminosäuren (Methionin und Zystin) ist, wie z. B. Milch und Milchprodukte sowie Vitamin B_{12}[9] und gut zur Glykogenbildung verwertbare Kohlenhydrate enthält, ergänzt die Ausrüstung zum Schutz der Leber vor Überlastung. Da alle diese Präparate protektive Bedeutung haben, gibt man sie sinnvoll schon vorbeugend. Eine solche Leberschutzbehandlung ist nur bei der Hyperthyreose erforderlich.

4. Mineralstoffe

Bei der Hyperthyreose ist der Kalziumverlust mit Harn und Kot oft doppelt so groß wie normal. Daher kann es gelegentlich zu Osteoporose und Spontanfrakturen kommen. Durch Kalziumzulagen kann man diese negative Kalziumbilanz wieder

---

[1] *Ershoff* (1947). [2] *Drill* u. a. (1941). [3] *Eitel* (1938). [4] *Haubold* (1953). [5] *Hanke* (1936). [6] *Johnson* u. a. (1948). [7] *Martius* (1955). [8] *Comsa* (1947). [9] *Kasbekar* u. a. (1956).

positiv machen Milchprodukte sind kalziumreich und haben sich bewahrt Bei Kalziumtabletten empfiehlt sich die Zulage von Vitamin D_2 z B in Form von 1 bis 2 Kali vigantoltabletten taglich da dann das Kalzium besser resorbiert und verwertet wird Die kleine Menge Vitamin D ist fur den Kalkstoffwechsel sehr vorteilhaft und fuhrt bei zeitlich begrenzter Anwendung nicht zu D Hypervitaminose Durch die Kalziumzufuhr bessern sich Tremor Schwitzen Reizbarkeit und Hyperkinese Außerdem mildert Kalkzufuhr die Gewichtsabnahme fördert die Herzleistung und senkt auch den Grundumsatz (vgl S 101) Die Beschwerden an Muskeln Gelenken und Knochen werden verringert die Gefahr thyreoider Krisen vermindert Die erhohte Kalziumzufuhr sollte wochenlang fortgesetzt werden nachdem die Hyperthyreose unter Kontrolle gebracht worden ist

Bei Hypothyreose ist der Natriumgehalt im Blutserum ahnlich niedrig wie bei der Nebenniereninsuffizienz Die Zugabe von Natrium muß aber in Grenzen bleiben da die Ausscheidung von Mineralstoffen durch die Niere verzogert ist und Gefahr besteht daß sich Ödeme entwickeln Bei der Behandlung der Myxodeme mit Schilddrusenhormonen treten Verluste an Natrium ein die aber bei gleichzeitiger Darreichung von Nebennierenrindenhormonen meist ausbleiben Nur in seltenen schweren Fallen muß Kochsalz in der Kost zugelegt werden Bei der Hyperthyreose ist der Natriumgehalt im Serum normal (vgl S 47)

Nicht selten findet man bei Schilddrusenkranken eine echte hypochrome Anamie die durch Eisenmangel bedingt ist Sie findet sich haufiger bei der Hypothyreose findet man sie auch bei der Hyperthyreose so ist sie damit zu erklaren daß die Schilddrusenhormone bei ihrer Wirkung das System der eisenhaltigen Zellfermente besonders beanspruchen und rasch verfugbare Eisenreserven haufig fehlen Gaben von Eisenpraparaten zur Behebung dieses latenten Eisenmangels und der Anamie sind eine wichtige arztliche Aufgabe Ihre Notwendigkeit ergibt sich aus dem Blutbild (s S 69)

5 Behandlung mit Hormonen wie Cortison und ACTH

Die durch Art und Verlauf der Krankheit gegebene dringliche Indikation zur Anwendung von Hormonen wurde schon S 113 besprochen

Daneben bewahrt sich auch eine unterstutzende Behandlung weniger schwerer Falle mit Cortison da bei der Hyperthyreose die Nebenniere vermehrt tatig sein muß und da die Leistungsreserve der Nebennieren immer geringer ist als normal Man erkennt dies an der vermehrten Ausscheidung der 17 Ketosteroide im Harn und an einer geringeren Reaktion der Nebennieren auf ACTH Gaben Wenn die Nebenniere unfähig ist den Forderungen der uberaktiven Schilddruse zu folgen so kommt es zu einer Nebennierenkrise Der Bedarf an Corticoiden steigt proportional mit der Menge Schilddrusenhormon im Korper Kann die Nebenniere folgen so ist die Hyperthyreose kompensiert Wenn die Nebenniere erschopft ist weil die erhohten Forderungen der Schilddruse zu lange bestehen so kann die Hyperthyreose dekompensiert werden[1] Nebennierenextrakte werden also mit Vorteil gegeben zur Vermeidung einer drohenden Erschopfung der Nebennierenrinde

[1] *Jahn* (1952/1955)

D. Einige pharmakologische und chemische Bestimmungsmethoden in der Schilddrüsendiagnostik

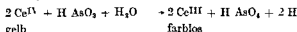
Die hier aufgezählten Methoden wurden im Text mehrfach erwähnt. Ihre technische Ausführung wird hier nur angedeutet, um dem Arzt einen Begriff zu geben, wieviel Blut bzw. Harn zu einer Bestimmung nötig ist, die in großen Kliniken auch mit eingesandtem Material durchgeführt werden kann. Die kurze Beschreibung des Verfahrens soll einen Begriff geben von Schwierigkeit, Zeit und Kosten der Methode. Angaben über Empfindlichkeit und Genauigkeit der Verfahren sollen die endgültige Beurteilung erleichtern.

1. Bestimmung des proteingebundenen Jods (PBJ)

Das Verfahren beruht darauf, daß man aus Vollblut, noch besser aus Serum, die Gesamteiweißmenge ausfällt und in dem Niederschlag nach Veraschung den Jodgehalt mit der jetzt zugänglichen Mikromethode bestimmt[1].

Man benötigt für eine Bestimmung mindestens 2 ml Serum, für die erwünschte Doppelbestimmung also 4 ml. Die Mikrojodbestimmung ist so empfindlich, daß im Krankenhaus ein besonderer Raum dafür bereitstehen muß, in den mit Jod, Silber oder Quecksilber verunreinigte Luft oder Gegenstände nicht eingeschleppt werden dürfen. (Bei keiner der beteiligten Personen darf Jodtinktur angewandt sein!) Ermittlung des Blindwertes ist zur Kontrolle jeder Bestimmung notwendig.

Das Verfahren beruht darauf, daß steigende Mengen Jodid die Reduktion von gelben Ceri-Ionen durch arsenige Säure zu farblosen Cero-Ionen katalysieren[2].



$$2\,Ce^{IV} + H\,AsO_3 + H_2O \rightarrow 2\,Ce^{III} + H\,AsO_4 + 2\,H$$

gelb — farblos

Diese Reaktion wird mit bekannten Konzentrationen von Jodid geeicht, man erhält eine lineare Abhängigkeit und kann dann die Jodidkonzentration in unbekannten Proben bestimmen. Die Reaktion ist sehr empfindlich, man kann 0,1 γ Jod mit einer Genauigkeit von ± 5 % ermitteln.

Die verwendeten Reagenzien müssen höchsten Reinheitsgrad haben und dürfen natürlich kein Jod enthalten. Thermostaten müssen für Temperaturkonstanz der Reaktionslösungen sorgen. Die Konzentration Cerisulfat wird fotoelektrisch gemessen.

Die eigentliche Jodbestimmung besteht aus a) Veraschung, b) Destillation und c) kolorimetrischer Bestimmung des Jods in der Vorlage.

2 ml Blut, Harn oder Gewebe werden in einem offenen 2halsigen Schliffkolben mit Chromschwefelsäure verascht, am besten unter elektrischer Heizung auf etwa 200. Das entstandene Jodat wird in einer Spezialschliffapparatur zu Jodwasserstoff oder sogar freiem Jod reduziert, in dieser Form überdestilliert und dadurch von nichtflüchtigen Begleitstoffen getrennt. Vorlage und Kühlschlinge werden nachgespült und im Destillat das nun einheitlich als Jodid vorliegende Jod nach der obigen Reaktion bestimmt. Genaue Beschreibung dieses Verfahrens bei *Klein*.

---

[1] *A. L. Chaney* (1940)
[2] *E. B. Sandell* u. Mitarb. (1937)
[3] *Barker* (1948)
[4] *Salter* (1944)
[5] *Klein* (1952)

Ist die technische Einrichtung vorhanden und der Arbeitsgang eingeubt so kann die B-stimmung zum Routineverfahren werden Über Normalwerte und Bedeutung des PBJ v klinischer Abschnitt S 136

Bei anderen Verfahren wird mit Perchlorsaure oder auch mit Ätznatron verascht und d gebildete Jodid durch Alkohol aus der Masse der Asche herausgelost

2 Bestimmung des butanol extrahierbaren Jods (BEJ)

Thyroxin und Trijodthyronin losen sich leicht in n Butylalkohol Im Serum ist der weita großte Teil des Hormonjods an spezifische Proteine gebunden Butanol lost das Hormonjo von dem Proteintrager ab 2 ml Serum werden bis auf pH 4 mit Essigsaure angesäuert u mit etwa 10 ml Butanol grundlich geschuttelt Der abgeschleuderte Niederschlag wird no 2mal mit je 8 ml Butanol nachextrahiert Die vereinten Butanolextrakte werden nun mit de Alkalireagens nach Blau (4n NaOH die 5% Na_2CO_3 enthalt) eluiert dann eingeengt u verascht Aus der Aschelosung wird Jod wie unter 1 uberdestilliert und bestimmt Üb Normalwerte und Bedeutung des BEJ vgl klinischer Abschnitt S 137

3 Bestimmung von Thyreotropin in Harn und Serum

Es stehen nur biologische Verfahren zur Verfugung sie sind um so empfindlicher je klein das Testobjekt ist Das Untersuchungsmaterial muß immer s c gespritzt werden *

Man kann sogar am Kranken selbst testen indem man die Reaktion sein Schilddruse im Radiojodtest pruft vor und nach einer Belastung mit bekannte Mengen Thyreotropin Je großer die Menge endogenen Thyreotropins ist um s weniger macht die Zulage arzneilichen Thyreotropins noch aus

Von tierexperimentellen Verfahren werden verwendet

a) Kaulquappen einer definierten Wachstumsphase (Stasis Kaulquappen) bei dene man die Hohe der Epithelzellen in der Schilddruse mißt[1]
b) Eintagskuken oder } in deren Schilddruse man die Bindung von Radiojod mißt ode
c) junge Ratten[2] } die Zunahme an Radiophosphor[3 5]
d) Meerschweinchenschilddrusen bei denen man den Flachenanteil des Epithels im histo logischen Schnitt mißt[6]
e) Ausmessen der Große von 200 Kernen der Thyreozyten bei Huhnchen die vom 1 bis 4 Le benstag die zu prufende Substanz s c erhalten hatten Vergleich mit Standardsubstanz[7]

Die Verfahren sind technisch einfach wenn man die geeigneten Testobjekte zur Verfugun hat und genugend Leerkontrollen ansetzt Die Empfindlichkeit bei Kaulquappen ist 0 0000 I E bei Radiojod und Radiophosphor 0 01 bis 0 02 I E und bei der Histologie etwa 1 I E Normalwert 0 01 I E /10 bis 20 ml Serum

4 Bestimmung von Thyroxin und Verwandten

Fur Thyroxin und Trijodthyronin eignen sich wegen ihrer hohen spezifischen Wirksamkeit biologische Testobjekte besser als chemische Verfahren *

Sehr einfach ist der Nachweis mit Kaulquappen deren Wachstum durch Hunger limitiert ist (sogenannte Stasis Kaulquappen) und bei denen man nach Zufuhr des Prufpraparates

[1] *d Angelo* cs (1950)
[2] *Tala* (1952)
[3] *Wichmann* (1952)
[4] *Greenspan* (1956)
[5] *Levey* cs (1956)
[6] *Tala P* (1952)
[7] *Mess* (1956)

* Bei allen pharmakologischen Bestimmungen der Wirkstoffe muß die Wirksamkeit der Untersuchungsproben verglichen werden mit der Wirksamkeit bekannter Dosen eines bekannten Präparates das als Standard Präparat dient

die Länge der Hinterbeine mißt Wird das Praparat mit Mikronadeln injiziert so lassen sich noch 0 025 Gamma dl Thyroxin nachweisen Gibt man das Prufpraparat einfach ins Zucht wasser so muß man in Kontrollversuchen die Metamorphosewirkung durch abgestufte Dosen Thyroxin feststellen und auf diese Weise die verwendete Lieferung an Kaulquappen eichen Die Kaulquappen mussen alle aus einem Laichballen stammen

Da Kaulquappen nicht das ganze Jahr uber zur Verfugung stehen nimmt man haufig Axolotl die spontan nicht metamorphosieren und das ganze Jahr uber zu bezi hen sind 40 Axolotleinheiten entsprechen der Wirksamkeit von 0 1 g Gland thyreoid siec des Deut schen Arzneibuches

Auswertungen am Warmbluter erfordern eine großere Zahl von Tieren Einfach aber wenig spezifisch ist die Feststellung jener Dosis die innerhalb von 6 Tagen das Korpergewicht um mindestens 10 senkt Etwas spezifischer ist die Bestimmung des Grundumsatzes (Sauerstoff verbrauch oder Kohlensaurebildung) Futterung mit Standardkost und mehrwochige Haltung der Tiere bei der Temperatur ihres thermischen Indifferenzpunktes sind fur genaue Bestim mungen erforderlich Am besten eignen sich Meerschweinchen fur eine verlaßliche Bestimmung braucht man 20 bis 30 Tiere Ratten eignen sich wenig

Viel empfindlicher und spezifischer laßt sich Thyroxin nachweisen durch Prufung der Adrenalinempfindlichkeit eines uberlebenden Darmstuckes von Meerschweinchen oder Kanin chen Eichung des Darmpraparates mit abgestuften Dosen Adrenalin Schon minimale Dosen von Thyroxin machen das Darmpraparat vielfach empfindlicher fur Adrenalin Die Reaktion stuft sich quantitativ gut ab (vgl S 49) Es gelingt schon 0 1 bis 0 3 γ Thyroxin/g Meer schweinchen zu erfassen

Chemische Verfahren sind demgegenuber viel billiger und weniger zeitraubend als Spezial methoden ebenso spezifisch wie die biologischen aber bei weitem nicht so empfindlich

Bei der Papierchromatographie [4] mussen die Aminosäuren in neutraler moglichst salz freier Losung vorliegen Aus Harn und Serum mussen daher moglichst konzentrierte Butanol extrakte angefertigt werden Harn oder Serum (10 ml oder mehr) werden auf pH 6 eingestellt und mit der doppelten Menge Butanol mehrfach ausgeschuttelt Der Butanolextrakt wird vorsichtig eingeengt

Zur Papierchromatographie verwendet man Whatmanpapier Nr 1 oder das ihm genau entsprechende Papier von Schleicher und Schull Nr 2043b M gl Der Harnextrakt wird auf getragen 5—7 cm oberhalb der Eintauchstelle Steigflussigkeit besteht aus 4 Teilen n Butanol 5 Teilen 2 fach normal waßrigem NH_4OH und einem Teil Dioxan Der Luftraum der Chromato graphierkammer muß mit Ammoniak gesattigt sein so daß die Laufstrecken > 20 cm lang werden Nach 15 bis 20 Stunden ist das Chromatogramm entwickelt der Streifen wird getrock net und mit 0 25 iger Losung von Ninhydrin in n Butanol die Aminosaureflecken durch Auf spruhen gefarbt

Die P_f Werte sind 0 5—0 57 bei Thyroxin 0 6—0 77 bei Trijodthyronin und 0 35—0 4 bei Jodid[5,7] Erfaßbar sind von Thyroxin und Trijodthyronin nach 1—2 γ und nach [6] 50 bis 60 γ

Um auch jodierte Tyrosine zu erfassen und durch Farbreaktion zu charakterisieren dient folgendes Verfahren Fließmittel ist n Butanol Ameisensaure Wasser 3 3 2 Das fertige Chromatogramm wird bespruht mit 0 1 iger Losung von α Nitroso β naphthol in Athanol dann getrocknet dann bespruht mit 10 iger HNO_3 und 3 Minuten bei 100° getrocknet Parallelfarbung mit Ninhydrin[7]

Die P_f Werte (Thyroxin 0 78 Dijodtyrosin 0 55 Monojodtyrosin 0 45) erlauben sichere Identifizierung der Flecken Erfaßbar sind 1—2 γ

Viel empfindlicher ist die Papierchromatographie kombiniert mit Radiojod da Radiojod eine harte β Strahlung aussendet Die Radiojoddosis muß aber relativ hoch sein da sie sich im ganzen Korper verteilt und man von Serum oder Harn nur kleine Proben entnehmen kann in denen der Spurjodgehalt dann immer noch nachweisbar sein muß

Horst (1954a)
Horst es (1954)
Horst es (1953a)
Horst (1953/54b)
[5] *Hinsberg* es (1957 S 912)
[6] *Dent* (1947/48)
Acher es (195.)

Durch Zellophanfolie schützt man den auf das Chromatogramm aufgepreßten Agfa Röntgenfilm vor fälschlicher Schwärzung durch Staub und Reduktionsmitteln Je stärker die Radioaktivität ist um so kürzer kann man belichten Durch Ausmessen mit dem Zählrohr kann man das Chromatogramm sogar quantitativ auswerten und erhält rasch Ergebnisse Zylinder zählrohr mit kleinem Fenster oder ein Bohrlochkristall sind erforderlich

Gewebe wie Schilddrüse und andere Exzisionsproben müssen hydrolysiert werden Thyroxinnachweis erst im gereinigten Hydrolysat wofür Spezialvorschriften vorliegen[1]

5 Untersuchungen mit Radiojod

Die physikalischen bzw pharmakologischen Grundlagen sind auf S 87 und 91 dargestellt Diagnostische Verwendung von Radiojod ist im klinischen Teil S 140—150 besprochen

6 Bestimmung von Cholesterin

Bezüglich der Cholesterinbestimmung wird auf die Arbeitsvorschriften der klinischen Chemie verwiesen Auf die eleganten Verfahren mit chromatographischer Reinigung wird hingewiesen[2] Sie erfordern nur 0 1 ml Vollblut Die Titration mit einer Aufschwemmung aus Blutkörperchen ist recht spezifisch Beide Verfahren erfordern Standardlösungen mit notorischem Cholesterin

Die Werte für Gesamtcholesterin sind beim normalen Mann 190 bis 270 mg% bei der normalen Frau 150 bis 210 mg bei Myxödem erhöht und bei der Hyperthyreose meist erniedrigt Die Werte der Gesamtphosphatide verhalten sich ganz ähnlich

7 Kreatinbestimmung

Auch für die Kreatinbestimmung im Harn wird auf Arbeitsvorschriften der klinischen Chemie verwiesen[3] Zur Bestimmung des Kreatins wird diese in saurer Lösung in Kreatinin übergeführt und als solches bestimmt Der Wert des präformiert im Harn vorhandenen Kreatinins muß vom Gesamtkreatinin abgezogen werden Zur Bestimmung genügen 3 bis 10 ml Harn

[1] *Cramer* (1958)
[2] *Trappe* (1947)
[3] *Hinsberg* cs (1957 S 664ff)

Handelspräparate

In der nachstehenden Liste sind die Präparate gruppenweise geordnet nach der Art ihres pharmakologischen Wirkstoffes in alphabetischer Reihenfolge ohne Anspruch auf Vollständigkeit

Präparate aus getrockneter Schilddrüse

Glandulae thyreoideae siccatae nach DAB 6 — Astrumin — Thyraden — Thyrakrin — Thyreoid dispert — Thyreoidea Henning — Thyreoidin verschiedener Hersteller z B Merck Vinces usw — Thyreo Mack — Thyreoprotin — Thyreototal

Präparate mit gereinigten Wirkstoffen aus Gesamtschilddrüse

Elityran — Thyreohorm — Thyreohorma

Präparate mit den synthetischen Aminosäuren

dl Thyroxin verschiedener Hersteller z B Hoffmann La Roche Schering usw — Natrium l Thyroxin (Elthrin Travenol)

Trijodthyronine verschiedener Hersteller z B Cytomel — Cynomel — Tertroxin — Thybon — Trionin

In Thybon Cytomel und Cynomel liegt nur die hochwirksame l Form des Trijodthyronins vor und nicht wie beim Thyroxin das Gemisch aus d und l Form

Im Thybon/Hoechst enthält die einzelne Tablette 20 γ Trijodthyronin hydrochlorid während die der andern Präparate 50 γ enthalten

Präparate mit thyreotropem Hormon

Actyron — Pretiron — Thyreostimulin

Präparate mit antithyreoidalen Wirkstoffen aus Blut

Thyronorman — Thyrozell — Antithyreoidin/Moebius (heute verlassen)

Präparate mit Jod zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen

Plummersche Lösung (Pharmacopoe Internationalis) 12 6 Jod enthaltend
Preglsche Lösung in Form von Presojod 0 3 Jod enthaltend
Solutio jodi Lugol offz 2 5 Jod enthaltend
Die meisten folgenden Präparate enthalten das Jod in organischer Bindung z B
Agontan — Aristol — Astrumin — Dijodtyrosin — Endojodin — Itrumil — Jobramag — Jocapral — Jodetten — Jodex — Jodglidine — Jod$_o$rgon — Jodirenan — Jodisan — Jod Jodkali Salbe — Jodol — Jodosanol — Jodtropon — Sajodin

Präparate mit Jod als bakterizide chemotherapeutische und phlogistische Mittel

Tinctura jodi offz — Dijozol — Jodoform — Jodvasogen — Jodvasoliment — Jothion — Septajod — Vioform — Yatren

Jod ist außerdem enthalten in vielen Röntgenkontrastmitteln Desinfektionsmitteln Expektorantien Mitteln gegen Atherosklerose Mitteln für Einreibungen usw

Präparate mit organisch gebundenem Fluor

Capacin — Pardinon

Präparate mit antithyreoidaler Wirksamkeit (vgl Abb 19 S 97)

Methyl thiouracile verschiedener Hersteller z B Methicil — Pitufren comp — Thiocil — Thyreostat

Propyl thiouracile verschiedener Hersteller z B Propycil — Thyreostat II

Andere Thioharnstoffderivate

1 Methyl 2 mercapto imidazol in verschiedenen Formen Favistan — Mercazole — Neo Mercazole — Methimazole — Tapazole

Andere antithyreoidale Wirkstoffe

Itrumil = 5 Jod thiouracil — Thiothyr = 5 5 Diäthyl 2 thio barbitursäure — Thyreocordon = Dimethylol mercapto benzimidazol

Irenat = waßrige Losung eines Gemisches aus den Perchloraten von Na K Ca und anderen Kationen 1 ml enthalt 245 mg Perchlorat Ion

Antithyreotrope Mittel

Lycocyn — Lithospermum officinale — Thyreogutt

Psychoplegica

Abasin — Adalin — Baldrianextrakt — Doromaletten — Megaphen — Miltaun — Reserpin — Triraupen

Sedativa — Barbiturate

Amytal Wirkt am schnellsten aber kurzesten — Luminal Wirkt am starksten und langsten — Prominal — Thiothyr — Veronal

Barbitursäurefreie

Abasin — Adalin — Calciumbromid — Doriden — Megaphen — Noludar — Persedon — Peserpin — Strontiumbromid

Sympatholytica

Dibenamin Wirkt lange anhaltend — Hydergin Ohne Wirkung auf Uterus und Gefaßmuskulatur mit verstarkter adrenolytischer Wirkung verglichen mit Ergotamin — Megaphen — Regitin — Reserpin — Triraupen

Vagolytica

Atropin — Belladonna — Hyoscin — Hyos yamin — Proscalun — Scopolamin — Trasentin

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

Bansi H W Erkrankungen der Schilddruse In Handb d inn Med *7* T il I S 457 1955 — *Bargmann W* Schilddruse In Mollendorfs Handb der mikrosk Anatomie des Menschen Bd *6* 2 Teil Springer Berlin 1939 — *Barker S B* Mechanism of action of the thyreoid hormone Physiol Rev *31* 205 (1951) — *Bersin T* Hormone der Schild druse Arzneimittel Forsch *7* 19 133 183 (1957) — *Blom P S* Radioactive Iodine Studies in Thyroid Diseases Acta endocr Suppl *21* (1954)

Eickhoff W Gestalt und Funktion der Schilddruse im Lichte neuerer Erkenntnisse Verh Dtsch Ges inn Med Wiesbaden April 1951 *57* S 74

Fleischmann W Comparative Physiology of the thyreoid and parathyreoid glands C Thomas Publ Springfield/Ill USA 1951 —*Florcken H* Die Chirurgie der Schilddruse W de Gruyter und Co Berlin 1951 — *Fonio A* Der genuine Basedow und die Hyper thyreosen und ihre Behandlung Steinkopff Darmstadt 1951

Grab W Pharmakologie der Schilddrusentatigkeit Arch exper Path Pharmak *216* 16 (1952) — *Gross J* und *Pitt Rivers R* Biochemistry of the thyreoid gland Vitamins and Horm *11* 159 (1953)

Hettche H O Ätiologie Pathogenese und Prophylaxe der Struma Lehmann Mun chen 1954

Junkmann K Die physiologische Chemie der inneren Sekretion In *B Flaschentrager* und *E Lehnart* Physiologische Chemie Bd 2 Teil b S 500ff Springer 1957

Kuhnau J Biochemie der Schilddruse Arch exper Path Pharmak *216* 4 (1952)

Labhart A mit Beitragen von *C Hedinger A Prader* und *G Tondury* Die Schilddruse Klinik der inneren Sekretion Springer 1957 S 147 — *Lesh J B* Thyroid Preparations in *Kirk Othmer 1955* S 125

McGavack T H The thyreoid C V Mosby Comp St Louis 1951 — *Means J H* The Thyreoid and its Diseases 2 Aufl J B Lippincott Philadelphia 1948

Pitt Rivers R Mode of Action of antithyreoid Compounds Physiol Rev *30* 194 (1950)

Rawson R W Rall J E und *Sonenberg M* The Chemistry and Physiology of the Thyreoid In *G Pincus* und *K V Thimann* The Hormones *3* 433 (1955) Acad Press New York

Salter W T Fluctuations in Body Jodine Physiol Rev *20* 345 (1940) The endocrine Function of Iodine Harvard Univ Press Cambridge/Mass 1940 Chemical Development in Thyroidology Charles C Thomas Publ Springfield/Ill 1950 Chemistry and Physiology of the thyroid Hormone und The Control of the thyroid Activity In *G Pincus* und *K V Thimann* The Hormones 2 181 301 (1950) Acad Press New York

Trotter W R und *Himsworth H P* Mode of Action and clinical Uses of the Thio uracile Group of Drugs Erg inn Med N F *1* 49 (1949)

Vetter H Diagnostik der Schilddrusenerkrankungen mit radioaktivem Jod Erg inn Med N F *6*

Wolstenholme G E W und *Millar E C P* Regulation and Mode of Action of thyroid Hormones Bd *10* der Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology J und A Churchill Ltd London 1957

Einzelarbeiten

Abelin I Naturwiss *23* 1528 (1935) Zschr Vitaminforsch *17* 143 (1946) — *Acher R* und *Crocker C* Biochim biophysica acta *9* 704 (1952) — *Aebi H* und *Abelin I* Biochem Zschr *324* 364 (1953) — *Albert A* und *Keating F R* J Clin Endocr *9* 1406 (1949) — *Albright E C* *Larson F C* und *Deiss W P* J Clin Invest *31* 44 (1955) — *Albright E C* *Larson F C* und *Tust R H* Proc Soc Exper Biol Med *86* 137 (1954) — *Albright E L* *Larson F C* *Tomita K* und *Lardy H A* Endocrinology *59* 252 (1956) — *Alexander W D* und *Johnson K W* *M* Nature *178* 259 (1956) Clin Sc *15* 594 (1956) — *Amiragova M G* Doklady vsesojuz akad nauk Lenina N S *99* 325 (1954) russisch zitiert nach Ber Physiol *176* 107 (1955) — *d Angelo S A* und *Gordon A S* Endocrinology *46* 39 (1950) — *Arslel I* *Iangr Hogness J R* *Williams R H* und *Elgee N* Endocrinology *55* 332 (1954) — *Asbo Hansen G* und *Iversen K* Acta endocr *8* 90 (1951) — *Atwood E B* J Pharmacol *78* 79 (1943)

Baker M N J Amer Water Works Ass *41* 1 (1949) zitiert nach *Hettche* (zusammenfassende Darstellung) — *Barker S B* J Biol Chem *173* 715 (1948) Physiol Rev *31* 205 (1951) Proc Soc Exper Biol Med *90* 109 (1955) in *Wolstenholme* (zusammenfassende Darstellung) 1957 S 253 — *Barker S B* *Kiely C E jr* *Klitgaard H M* *Dirks H B jr* *Wang S C* und *Wawronek S* Endocrinology *48* 70 (1951) — *Bauer* Med Klin *1953* 1846 — *Berde B* Zschr Vitamin und Hormonforsch *4* 338 352 (1951) — *Berman L* Proc Soc Exper Biol Med *59* 70 (1945) — *v Bertalanffy L* Das biologische Weltbild I Die Stellung des Lebens in Natur und Wissenschaft A Francke Bern 1949 — *Blaxter K L* J Endocr *4* 237 (1945) — *Brachet J* Biochemical Cytology Acad Press Inc New York 1957 — *Braeucker W* Med Klin *1953* 108 — *Braunsteiner H* *Fellinger K* und *Pakesch F* Zschr wiss Mikrosk *62* 173 (1955) — *Brock N* und *Loren D* Arzneimittel Forsch *4* 20 (1954) — *Brown Grant K* In *Wolstenholme* (zusammenfassende Darstellung) 1957 S 97

Chaikoff J L *Morton M E* *Reinhardt W O* und *Anderson E J* J Biol Chem *147* 757 (1943) — *Chaney A L* Industr a Eng Chem Anal Ed *12* 179 (1940) — *Chesney A H* *Clauson T A* und *Webster B* Bull Johns Hopkins Hosp *43* 261 (1928) — *McClandon I F* Munch med Wschr *1936* 1002 — *Compston N* und *Pitt Rivers P* Lancet *6906* 22 (1956) — *Comsa J* Compt rend Soc biol *140* 613 614 616 (1946) *141* 513 (1947) — *del Conte E* *della Sala J* und *Stux M* Acta endocr *20* 343 (1955) — *Courrier R* In *Wolstenholme* (zusammenfassende Darstellung) *1957* S 21 — *Cramer F* Papierchromatographie Verlag Chemie 1958 69ff

Deiss W P *Albright E C* und *Larson F C* Proc Soc Exper Biol Med *84* 513 (1953) — *Demole V* Helvet physiol acta *12* C 63 (1954) Bull Schweiz Akad med Wiss *10* 292 (1954a) — *Dent C E* Biochem J *41* 240 (1947) *43* 169 (1948) — *Dirks H P jr* Zitiert nach *Barker* (zusammenf Darst) — *Dobyns B M* Surg Gyn Obstetr *80* 526 (1945) *82* 290 (1946) — *Dobyns B M* und *Steelman S L* Endocrinology *52* 705 (1953) — *Dobyns B M* und *Wilson L A* J Clin Endocr *14* 1393 (1954) — *Dodds E C* und *Robertson J D* Lancet *1933* II 1197 — *Doden W* *Kopf R* und *Specker H* Arch exper Path Pharmak *213* 467 (1951) — *Drill V A* und *Overman A R* Amer J Physiol *135* 474 (1941)

Eger W Arch exper Path Pharmak *225* 170 (1955) — *Eggenberger H* Helvet med acta *3* 103 (1936) — *Eickhoff W* Schilddruse und Basedow Thieme Stuttgart 1949 Verh Dtsch Ges Path *1950* 295 — *Eickhoff W* *Kracht J* und *Horst W* Verh Dtsch Ges Path 40 Tagg Dusseldorf 1956 — *Eitel J* Zschr Vitaminforsch *7* 45 (1938) — *Elgee N J* und *Williams R H* Amer J Physiol *180* 13 (1955) — *van Erkelens P C* Acta endocr *18* 229 (1955) — *Ershoff B H* Arch Biochem *15* 365 (1947) — *Escobar del Rey F* und *Morreale de Escobar G* Acta endocr *23* 400 (1956) — *v Euler C* zit nach *Brown Grant* (in *Wolstenholme* zusammenfassende Darstellung *1957* S 97 110ff) — *v Euler H* *Eichler O* und *Hindemith H* Arch exper Path Pharmak *206* 75 (1949) — *v Euler C* und *Holmgren B* J Physiol *131* 125 (1956) J Physiol *131* 137 (1956a) — *Evans H M* *Simpson M E* und *Penchards R I* Endocrinology *25* 175 (1939)

Falta W und *Fern O* Klin Wschr *1938* 148 — *Fatterpaker P Marfatia U* und *Sreenivasan A* Nature *176* 165 (1955) — *v Fellenberg T* Erg Physiol *25* 176 (1926) Zschr Lebensmittel Unters *29* 256 (1938) — *Fern O* und *Urberak K* Wien Arch inn Med *30* 135 (1937) — *Fiegel G* Med Klin *1954* 1251 — *Fischer J* Med Klin *1954* 397 — *Forsham P H Thorn G W Prunty F T G* und *Hills A G* J Clin Endocr *8* 15 (1948) — *Friedman H H* und *Gordon A S* Endocrinology *56* 135 (1955) — *Fuchs* Tagg d Bayr Chirurgen Vereinig Würzburg Juli 1955 zitiert nach Med Klin *1955* 2000

Ganong W F Fredrickson D S und *Hume D M* J Clin Endocr *14* 773 (1954) Endocrinology *57* 355 (1955) — *Gellhorn E* und *Feldmann J* Endocrinology *29* 467 (1941) — *Goldberg P C Wolff J* und *Greep R O* Endocrinology *60* 38 (195) — *Goldemberg* Prensa méd argent *1930* Nr 13 Sem méd *36* 717 (1932) — *Godley A F* und *Stanbury J B* J Clin Endocr *14* 70 (1954) — *Gorbman A* J Clin Endocr *10* 1177 (1950) — *Gordon E S* und *Heming A E* Endocrinology *34* 353 (1944) — *Gorlitzer V* Med Klin *193* 717 — *Grab W* Arch exper Path Pharmak *167* 313 413 (1932a) *168* 715 (1932b) *17* 586 (1933) Klin Wschr *1933* 1102 Arch exper Path Pharmak *216* 47 (1952) Med u Chem *3* 201 (1936) — *Green T W White W E Engelmann E P* und *Krupp M A* Proc Soc Exper Biol Med *82* 155 (1953) — *Greenspan F S Kriss J P Moses L E* und *Lew W* Endocrinology *58* 767 (1956) — *Greer M A* J Clin Endocr *12* 1259 (1952) — *Griesbach W E* und *Purves H D* Brit J Exper Path *24* 174 (1943) — *Gross J* Symposion in Biology Nr 7 S 102 Brookhaven Febr 1955 Upton/N Y — *Gross J* und *Pitt Rivers R* Lancet *1951* 766 *1952* I 439 Biochem J *53* 645 (1953) — *Gross J Ford D F Symchowicz S* und *Horton J H* In *Wolstenholme* (zusammenfassende Darstellung) *1957* S 18 — *Gudernatsch J F* Zbl Physiol *26* 323 (1912) — *Guedel* „Anesthesy" New York 1936 zitiert nach *M Kochmann* in Heffter's Handb exper Pharmak 2 Erg Band 1936 — *Gyllensten L* und *Ringertz N R* Acta path microbiol Scand *35* 309 (1954) zitiert nach Ber Physiol *174* 353

Hagen J und *Schurmeyer A* Med Klin *42* II 23/24 (1947) — *Hamilton J G* und *Soley M H* Amer J Physiol *124* 667 (1938) *127* 557 (1939) — *Hamperl H* Virchows Arch path Anat *29* 1 (1934) — *Hanbury E M Heslin B A Stang L G Tucker W D* und *Rall E J* J Clin Endocr *14* 1530 (1954) — *Hanke H* Klin Wschr *1936* II 1121 — *Hare E H* und *Haigh C P* Clin Sc *14* 441 (1955) — *Harington C R* und *Barger G* Biochem J *21* 169 (1927) — *Harris G W* Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology *8* 531 (1955) — *Harris G W* und *Woods J W* In *Wolstenholm* (zusammenfassende Darstellung) *1957* S 3 — *Hart D S* Nature *174* 1018 (1954) — *Haubold H* Münch med Wschr *1950* 399 Med Klin *195* 981 — *Haumann W* und *Voss R* Chirurg *6* 342 (1955) — *Hays E E* und *Steelman S L* In *G Pincus* und *K V Thimann* The hormones *3* 210ff (1955) — *Heming A E* und *Holtkamp D E* Proc Soc Exper Biol Med *83* 875 (1953) — *Hertz S Roberts A* und *Evans R D* Proc Soc Exper Biol Med *38* 510 (1938) — *Hesse E* Arch exper Path Pharmak *102* 63 (1924) — *Hesse E Jakobi K R* und *Bregulla G* Arch exper Path Pharmak *170* 13 (1933) — *Hildebrandt F* Arch exper Path Pharmak *96* 292 (1923) — *Hinsberg K* und *Lang K* Medizinische Chemie Urban und Schwarzenberg 1957 S 664ff 912ff — *Hirvonen L* und *Lybeck H* Acta physiol Scand *36* 17 (1956) — *Hoch F L* und *Lipmann F* Proc Nat Acad Sc *40* 909 (1954) — *Hodenberg Freiherr v* Dtsch med Wschr *1941* 706 — *Hoffmann F Hoffmann E J* und *Talesnik J* J Physiol *107* 251 (1948) — *Hoffmann F Middleton S Molina A* und *Talesnik J* Acta physiol lat amer *3* 118 (1953) — *Holtz P Stock K* und *Westermann E* Arch exper Path Pharmak *228* 322 (1956) — *Horing* Med Klin *1953* 1165 — *Horst W* Klin Wschr *1952* 439 Strahlentherapie *88* 253 (1953) Klin Wschr *1954*a 961 Strahlentherapie *94* 169 (1954b) Sonderbände zur Strahlentherapie *34* 150 (1955) — *Horst W* und *v Harnack G A* Dtsch med Wschr *1953* S 1259 1292 — *Horst W* und *Kuhlencordt F* Dtsch med Wschr *1954* S 399 441 483 — *Horst W* und *Rosler H* Klin Wschr *1953* 13 — *Horst W* und *Schumacher H H* Klin Wschr *1954* 361 — *Housay B A* Vitamins and Horm *4* 188 (1946)

Ignjačeo Ž Nikulin A Stern P Misirlija A und *Eglar M* Acta endocr *23* 426 (1956)

Jahn D Med Klin *1952* 512 Dtsch Med J *6* 624 (1955) — *Jefferies McK W* J Clin Endocr *9* 927 (1949) — *Johnson R B Hansen R G* und *Lardy H A* Arch Biochem *19* 246 (1948)

Kammerling H Med Klin *1954* 818 — *Kapfhammer J* und *Oberwittler W* Zbl Chir *81* Nr 50 (1956) — *Kasbekar D K Rege D V* und *Sreenivasan A* Nature *178* 989 (1956) — *Kassenaar A A H Lameyer L D F* und *Querido A* Acta endocr *21* 37 (1956) — *Kemper F Loeser A Opitz K* und *Schwar G* Arch internat pharmacodyn thérap *108* 200 (1956) — *Kennedy T H* Nature *150* 233 (1942) — *Kimble* und *Stieglitz* Geriatrics zitiert nach Med Klin *1954* 1264 — *Klein E* Biochem Zschr *322* 388 (1952) Klin Wschr *1952* 462 *1953* 17 *1953*a 921 Acta endocr *14* 299 (1953) Schweiz med Wschr *84* 146 (1954) Zschr Altersforsch *8* 119 (1954) — *Klein E* und *Wiedenmann U* Dtsch med Wschr *1953* 877 — *Kleinsorg H S* und *Kruskemper H L* Arch internat pharmacodyn therap *100* 441 (1955) — *Klemperer H G* Biochem J *60* 122 128 (1955) — *Klitgaard H M Dirks H B jr Barker S B Wang S C* und *Wawronek S* Endocrinology *48* 525 (1951) — *Klitgaard H M Lipner H J Barker S B* und *Winnick T* Endocrinology *52* 79 (1953) — *Kracht J* Jahresber d Tuberkulose Forschungs Inst Borstel 1950/51 S 324 zitiert nach Med Klin *1955* 830 — *Kracht J* und *Spaethe M* Virchows Arch path Anat *323* 174 (1953) — *Kraft K* Zschr physiol Chem *245* 58 (1937) — *Krayer O* Arch exper Path Pharmak *128* 116 (1928) In *P Trendelenburg* Die Hormone *2* 192 (1934) — *Kruskemper H L* und *Kleinsorg H S* Arch exper Path Pharmak *223* 469 (1954) — *Kuschinsky G* Pers Mitt — *Kuschke H J* und *Gruner H* Klin Wschr *1954* 563 — *Kutschera Aichbergen H* Wien klin Wschr *54* 247 (1942) Med Klin *1953* 830

Lameyer L D F Kassenaar A A H und *Querido A* Nature *175* 685 (1955) — *Langford H G* Endocrinology *60* 390 (1957) — *Leblond C P* und *Carriere R* Endocrinology *56* 261 (1955) — *Leblond C P* und *Sue P* Compt rend Soc biol *133* 543 (1940) — *Le Breton E* und *Le van Hung* Compt rend Acad sc *242* 1357 (1956) — *Lederer J* Arch internat pharmacodyn thérap *81* 382 (1950) — *Lehninger A L* Enzymes Acad Press New York *1956* S 217 — *Leipert T* Biochem Zschr *261* 436 (1933) *270* 448 (1945) — *Leloup J* und *Lachiver F* Compt rend Acad sc *241* 509 (1955) — *Leiter* Experientia *1951* 201 — *Levey H A Cheever E* und *Roberts S* Endocrinology *58* 420 (1956) — *Levey H A* und *Solomon D H* Endocrinology *60* 118 (1957) — *Lipmann F* und *Loomis W F* J Biol Chem *173* 807 (1948) — *Litzka G* Arch exper Path Pharmak *183* 427 436 (1936) — *Lobenhofer* Therapiewoche *1951* 406 — *Loeb O* Arch exper Path Pharmak *69* 108 (1912) — *Loeser A* Arch exper Path Pharmak *163* 530 (1931) *184* 2? (1936) Klin Wschr *1936* II 1001 Dtsch med Wschr *1941* 615 *1950* 7? Acta endocr *9* 293 (1955) Klin Wschr *1956* 445 — *Loeser A* und *Werner H* Klin Wschr *1955* 531 538 — *Long D A Miles A A* und *Perry W L M* Lancet *1951* I S 1932 — *Ludwig A W Boas N F* und *Soffer L J* Proc Soc Exper Biol Med *73* 137 (1950)

Maclagan N F und *Reid D* In *Wolstenholme* (zusammenf Darstellung) *1957* S 190 — *Mansfeld A* Schweiz med Wschr *76* 439 (1946) — *Martius C* Internat Biochemiker Kongr Brussel 1955 Med Klin *195* 2089 Arztl Wschr *1955* 1141 — *Martius C* und *Hess B* Arch exper Path Pharmak *216* 45 (1952) Biochem Zschr *326* 191 (1955) — *Martius C Pieling H* und *Nitz Litzou D* Biochem Zschr *327* 163 (1955a) — *Maurer E* und *Ducrue H* Biochem Zschr *193* 356 (1928) — *Maurer E Ducrue H* und *Palasoff W* Munch med Wschr *192* 271 — *May R* Dtsch med Wschr *1919* 374 — *May P* und *Woll J* Med Klin *1953* 1802 — *May W* Klin Wschr *1935* 790 *1937* 562 Psychiatr neurol Wschr *1939* 142 Dtsch med Wschr *1940* 1042 — *Mayer* Internat Kinderärzte Kongr Kopenh Juli 1956 zitiert nach Med Klin *1956* 2065 — *McQuillan M T Stanley P G* und *Trikojus V M* Austral J Biol Sc *7* 319 (1954) zitiert nach Ber

Physiol 1/4 138 (1955) — *Méhes J* und *Pinter St* Zschr Vitaminforsch 2 195 (1949) 3 250 (1950) — *Mess B* Acta physiol Budapest 9 215 (1956) zitiert nach Ber Physiol 184 247 (1956) — *Meyer A F* Proc Soc Exper Biol Med 6? 111 (1946) — *Morgans M E* und *Trotter W E* Lancet 1954 I 749 — *Mutzenbecher P* und *Ludwig W* Zschr physiol Chem ?58 195 (1939) 61 253 (1939)

Nemeth S Schweiz med Wschr 1958 242 — *Neumann K* Untersuchungen uber den Bau der Schilddruse der Ratte Habilitationsschrift an der Med Fakultat der Universitat Gottingen 1955

Oberdisse K Dtsch med Wschr 1951 506 1951 59 80 — *Oberdisse K* und *Leu W* Klin Wschr 1947 248 — *Oberdisse K* und *Poda E* Arch exper Path Pharmak 1/8 252 (1935) Klin Wschr 1936 II 1004 — *Oberdisse K* und *Thaller S* Arch exper Path Pharmak 165 535 (1932) — *Oehme C* Biochem Zschr 302 12 (1939)

Pacholl K Zbl Chir 1955 887 — Pharmacopoea Internationalis II 291 (1957) Deutsche Ausg Wiss nsch Verlagsanstalt Stuttgart — *Pino J A* *Rosenblatt L S* und *Hudson C B* Proc Soc Exper Biol Med 87 201 (1954) — *Pitt Rivers R* *Stanbury J B* und *Rapp B* J Clin Endocr 15 616 (1955) — *Pitt Rivers R* und *Thibault O* Compt rend Acad sc 240 668 (1955) — *Plaut P* und *Hildebrand E* Zschr Biol 84 191 (1926) — *Plummer H S* J Amer Med Ass 80 1955 (1923) — *Pochin E E* Lancet 6619/ 0 41—84 (1950) — *Postel S* Endocrinology 60 53 (1957) — *Prévot R* und *Horst W* Strahlentherapie 88 253 (1952) — *Purves H D* und *Griesbach W E* Brit J Exper Path 27 1 0 (1946)

Rateno J Michigan Med Soc 33 339 (1934) — *Rawson R W* J Biol Chem 1?4 595 (1948) — *Pecant L* *Riggs D S* und *Talbot N B* Endocrinology 51 562 (195) — *Pein H* *Liebermeister K* und *Schneider D* Klin Wschr 19 2 1636 — *Perabeck J* Biochim biophysica acta 8 389 (1952) — *Rettig H* Med Klin 1955 1528 — *Richter C P* und *Clisby K H* Proc Soc Exper Biol Med 48 684 (1941) — *Riederer J* Med Klin 1955 1911 — *Rimington C* *Searle C E* und *Lawson A* Lancet 1951 II 619 621 — *Robbins J* *Petermann M L* und *Rall J E* J Biol Chem 21? 403 (1955a) — *Robbins J* und *Rall J E* J Clin Invest 34 1324 (1955b) — *De Robertis E* und *Nowinsky W W* J Clin Endocr 6 235 (1946) — *Roche J* Biochim biophysica acta 6 572 (1951) — *Roche J* *Michel R* und *Tata J* Compt rend Soc biol 148 968 1056 (1954) Biochim biophysica acta Amsterdam 15 500 (1954) — *Roche J* *Michel R* und *Wolf W* Compt rend Acad sc 240 ?51 921 (1955) — *Roche J* *Michel R* *Wolf W* und *Nunez J* Compt rend Soc biol 149 884 (1955) Biochim biophysica acta Amsterdam 18 149 (1955) 19 308 (1956) — *Roche J* *Michel R* *Jouan P* und *Wolf* Compt rend Acad sc ?41 1880 (1955) — *Roche J* *Michel R* und *Jouan P* Compt rend Soc biol 150 629 (1956) — *Roche J* *Michel R* *Etling N* und *Nunez J* Compt rend Soc biol 150 464 (1956a) — *Rose E* Klin Wschr 1958 145 — *Rummel W* *Jacobi H* *Kreutzer F J* und *von der Brelie E* Arch exper Path Pharmak 31 141 (1957)

Salter W T *Cortell R E* und *McKay E B* J Pharmacol 85 310 (1955) — *Salter W T* und *McKay E B* Endocrinology 35 380 (1944) — *Sandell E B* und *Kolthoff I M* Mikrochim acta 1 ?? (1937) — *Schatzl r* Tgg d Bayr Chirurg Vereinig Wurzburg Juli 1955 zitiert nach Med Klin 1955 2090 — *Schenk H* Med Klin 1956 1400 — *Schmeiser K* In Kunstliche radioaktive Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie Springer 1953 — *Schneider J* Med Klin 1954 1182 — *Scou R O* und *Greer M A* Endocrinology 56 590 (1955) — *Seel H* Med Klin 1940 380 — *Selenkow H A* *Rivera A* und *Thorn G W* J Clin Endocr 17 11 1 (195) — *Smelser G K* Amer J Ophthalm 0 1189 (1937) Amer J Physiol 14? 396 (1944) — *Stanbury J J* und *Hedge N K* J Clin Endocr 10 1471 (1950) — *Stanley P G* Biochem J 6 581 (1956) — *Starr P* und *Liebhold Schueck R* Proc Soc Exper Biol Med 83 52 (1953) J Amer Med Ass 155 732 (1954) — *Sterling K* *Lashof J* und *Man E B* J Clin Invest 33 1031 (1954) — *Straub J* 10 Tagg d Ungar Physiol Ges Budapest

1940 zitiert nach Ber Physiol *121* 672 (1940) 11 Tagg d Ungar Physiol Ges I 1941 zitiert nach Ber Physiol *126* 480 (1941) — *Strauss E* und *Hiller J* Me *1954* 1073 — *Sturm A* und *Buchhol B* Arch klin Med *161* 227 (1928) — *St* und *Wernit W* Klin Wschr *1956* 93 — *Sunder Plassmann P* Basedow S Springer Berlin 1941

Tabachnick I I A *Parker R E* *Wagner J* und *Anthony P Z* Endocrino 153 (1956) — *Tapley D F* J Biol Chem 222 325 (1956) — *Tapley D F* und Co J Biol Chem 222 341 (1956) — *Tala P* Acta endocr Suppl *9* (1952) — *Tata J* Ra und *Rawson R W* Endocrinology *60* 83 (1957) — *Taurog A* *Chaikoff I L* und F A L J Biol Chem *161* 537 (1945) — *Taurog A* *Harris G W* *Tong W* und C I L Endocrinology *59* 34 (1956) — *Taylor S* J Clin Endocr *14* 1412 (1954) — mann J *Engel F L* und *Long C N* Endocrinology *33* 373 (1943) — *Thibault O* rend Soc biol *142* 499 502 (1948) *144* 370 (1950) In *Wolstenholme* (zusammenf Darstellung) *1954* S 230ff — *Trappe W* Klin Wschr *1947* 651 — *Trotter* Lancet II, 374 *1955* In *Wolstenholme* (zusammenfassende Darstellung) *1954* S *Trunnel J B* und *Wade P* J Clin Endocr *15* 107 (1955)

Lotila I F Endocrinology 25 125 605 (1940)

Iannotti A In *Wolstenholme* (zusammenfassende Darstellung) *1957* S 215 — scher M Acta clin Belg *1* 419 (1946) — *De Visscher M* *Gerhaux J* und *Fonten* Presse méd *60* 772 (1952)

Wachsmuth Tgg d Bayr Chir Vereinig Würzburg Juli 1955 zitiert nach Med *1955* 2090 — *Wadi W* Arch exper Path Pharmak *129* 1 (1928) — *Wagner P* 2 Dtsch Physiol Ges Graz, Sept 1955 zitiert nach Ber Physiol *180* 141 (1956) — berg P Acta endocr Suppl *23* (1955) — *Waynfan E* *Pittenberg S C* und *Mar* Arch Biochem Biophys *51* 519 (1954) — *Weaver J A* Brit Med J *1956* 20 — S C J Clin Endocr *12* 1561 (1952) *13* 1332 (1953) — *Werner S C* *Block R J* P H und *Kassenaar A A H* J Clin Endocr *1* 817 (1957) — *Wespi Eggenberger* Erg inn Med *61* 489 (1942) — *White A* und *Dougherty T F* Endocrinology (1947) — *Wichmann R* Acta endocr *11* 376 (1952) Clin Sc *12* 265 (1953) — W R H *Jaffé H* und *Soloman B* Amer J Med Sc 219 1 (1950) — *Winchester* Endocrinology *24* 697 (1939) — *Wolff J* und *Chaikoff I L* Endocrinology 4 468 (45 174 (1948) J Biol Chem *1* 2 585 (1948) — *Woods P* und *Carlson L D* Endocri *59* 323 (1956) — *Woolley D W* J Biol Chem *164* 11 (1946) — *Wyngaarden* *Stanbury J B* und *Rapys B* Endocrinology 52 568 (1953) — *Wyngaarden J B* B M und *Ways P* Endocrinology *50* 537 (1952)

Zingg W und *Perry W F* J Clin Endocr *13* 71 (1953) — *Zondek H* und *Les* H Lancet *6907* (1956) — *Zondek H* *Zondek G W* und *Leszynsky H* Acta e *23* 145 (1956)

Teil II

Klinischer Teil

Von Prof Dr K Oberdisse

(Mit 36 Abbildungen)

I Die Untersuchungsmethoden des Laboratoriums

1 Die Grundumsatzbestimmung

Unter den Laboratoriumsverfahren die der Beurteilung der Schilddrusen funktion dienen ist die Grundumsatzbestimmung die alteste und auch jetzt noch eine der wichtigsten Methoden Bereits im Jahr 1893 hatte *Friedrich von Muller* auf die Diskrepanz zwischen Nahrungsaufnahme und Stoffverbrauch bei der Hyperthyreose hingewiesen *Magnus Levy* stellte dann 189) endgultig fest daß die Kalorienproduktion bei der Hyperthyreose erhoht ist So ist die Grundumsatz bestimmung ein unentbehrliches Hilfsmittel fur die Beurteilung des Funktions zustandes der Schilddruse geworden Freilich darf man ihre Bedeutung nicht uberschatzen In jungster Zeit ist sie in Konkurrenz zu anderen Methoden getreten die einen unmittelbaren Einblick in den Funktionszustand der Schilddruse ver mitteln Der Anwendung von Radiojod und der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods im Serum Man muß dabei aber im Auge behalten daß man mit der Grund umsatzbestimmung etwas anderes als mit den beiden letzterwahnten Verfahren mißt und daß im Grundumsatz die Reaktion des Gewebes auf die Schilddrusen hormone bereits eingeschlossen ist so daß sich die erwahnten Methoden in ihrem Wesen erganzen Krankheitszustande bei denen die Ansprechbarkeit des Gewebes gegenuber den Hormonen erhoht ist wird man deshalb nur mittels der Grund umsatzbestimmung richtig erfassen konnen Auf der anderen Seite wird bei herabgesetzter Ansprechbarkeit trotz erhohter Schilddrusentatigkeit u U ein scheinbar normaler Grundumsatz gemessen

Weiterhin ist bei der Beurteilung des Grundumsatzes zu bedenken daß es eine ganze Reihe von Zustanden und Erkrankungen gibt bei denen Grundumsatz erhohungen beobachtet werden ohne daß die Schilddruse beteiligt ist So steigt der Grundumsatz im Fieber bei Blutkrankheiten wie Leukamien und Anamien sowie bei Herzinsuffizienzen an Auch affektive Steigerungen sind zu beruck sichtigen Auf der anderen Seite konnen Senkungen des Grundumsatzes durch Hypophysen und Nebennierenerkrankungen bedingt sein Sie kommen weiterhin bei kachektischen und stark unterernahrten Personen als Ausdruck eines Regu lationsvorganges vor

Die Fehlermoglichkeiten bei der Grundumsatzbestimmung sind nicht klein In erster Linie ist eine mangelhafte Vorbereitung des Patienten der sich nicht unter *Grundumsatzbedingungen befindet zu bedenken Viele Patienten werden durch* Mundstuck und Nasenverschluß so gestort daß eine einwandfreie Untersuchung nicht moglich ist Man verwendet in solchen Fallen besser eine Maske Es gibt aber auch Kranke die wegen anhaltender nervoser Unruhe uberhaupt fur die Grundumsatzbestimmung ungeeignet sind Fur sie kommt allenfalls eine lang fristige Bestimmung im offenen System in Frage wie es von *Grafe* angegeben wurde on ambulanten Grundumsatzbestimmungen sollte man am besten ganz absehen ind den Patienten fur die vorhergehende Nacht in die Klinik aufnehmen

Um zentralnervöse Einflüsse auszuschalten und die wahre Größe des Zellstoffwechsels zu bestimmen, hatte bereits *Bornstein* im Jahre 1930 die Anwendung von Schlafmitteln vor der Grundumsatzbestimmung empfohlen. Inzwischen hat die Anwendung von Barbituraten weite Verbreitung gefunden (*Rapport, Bartels, Bansi*). *Rapport, Curtis* und *Simcox* fanden bei einem großen Material von Gesunden und Schilddrüsenkranken eine vorzügliche Übereinstimmung zwischen dem Grundumsatz unter Schlafmitteleinwirkung und dem klinischen Gesamtbild, nämlich in 91%, während bei der sonst üblichen Grundumsatzbestimmung die Übereinstimmung nur 67% betrug. Neuerdings haben *v. Eiff* und *Jesdinsky* den Grundumsatz im engeren Sinne, der dem Zellstoffwechsel entspricht, durch Abzug des gemessenen Kalorienbetrages für den reflektorischen Muskeltonus berechnet und so den Einfluß zentralnervöser Faktoren ausgeschaltet. Dabei ergibt sich nach *Fitting* eine bessere Übereinstimmung mit dem Radiojodtest (s. auch *P. Martini*).

An technische Mängel der Apparatur ist stets zu denken, vor allem an Undichtigkeiten. Alle diese Faktoren bewirken eine scheinbare Steigerung der Sauerstoffaufnahme, so daß der niedrigste Wert einer Serie stets der wahrscheinlichste ist. Daraus geht hervor, daß man die Hypothyreose sicherer als die Hyperthyreose mit der Grundumsatzbestimmung erfassen kann. Im allgemeinen hat ein einzelner Wert keine große Bedeutung. Man muß vielmehr die Bestimmung bis zur Konstanz der Werte wiederholen. Dann allerdings ist die Sicherheit in der Beurteilung ziemlich groß, vor allem hat die Bestimmung bei Absinken oder Anstieg im Verlauf einer Behandlung ihren besonderen hohen Wert.

Ein wesentlicher Unsicherheitsfaktor liegt in der Bestimmung des Sollwertes, für die uns nur statistische Methoden zur Verfügung stehen, während wir den individuellen Sollwert nicht kennen, es sei denn, wir hätten vor Ausbruch der Schilddrüsenerkrankung zufällig eine Messung des Grundumsatzes vorgenommen. Liegt z. B. ein individuell niedriger Grundumsatz vor und kommt es zum Ausbruch einer Basedowschen Erkrankung, so kann man nicht damit rechnen, daß der Grundumsatz im selben Maße ansteigt wie bei einem normalen oder gar leicht erhöhten Ausgangswert. Besonders bei fetten und mageren Personen und bei Kindern ist der Unsicherheitsfaktor erheblich. Allerdings ist er bei sorgfältigem Vorgehen wohl nicht so groß, wie er in neuerer Zeit immer wieder angegeben wird. So fand *Means* in einem großen Krankengut von 1164 Fällen von Hyperthyreose nur bei 12% aller Frauen und bei 8% aller Männer einen Grundumsatz unter +20%. Wie schon erwähnt, sind fehlerhafte Werte bei der Hypothyreose viel seltener. Hier liegt fast immer eine Erniedrigung vor, normale oder gar erhöhte Werte sind eine Ausnahme.

2. Die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods

Die früher allein üblichen Bestimmungen des Gesamtjodgehaltes des Blutes haben in diagnostischer Hinsicht nie befriedigt. Die Methode teilt mit jedem Verfahren der Jodbestimmung den Nachteil, daß sie umständlich und zeitraubend ist. Ihre Treffsicherheit ist aber nicht groß genug. Zwischen dem euthyreoten

Bereich einerseits und dem hyperthyreoten und hypothyreoten Bereich anderer seits gibt es eine zu große indifferente Zwischenzone so daß sich die meisten Storungen nicht abgrenzen lassen Demgegenuber bedeutet die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods nach dem von *Tauro*, und *Chaikoff* sowie von *Baker* entwickelten Verfahren einen gewaltigen Fortschritt Wahrend das anorganische Jod des Blutes im wesentlichen von der außeren Zufuhr und der Dejodierung abhangig ist und mit der Hormonproduktion kaum in Zusammenhang steht stellt das eiweißgebundene Jod die Konzentration des eigentlichen Hormonjods im Blut und somit einen getreuen Maßstab fur die Funktion der Schilddrüse dar Allgemein hat sich bei den Verfahren mit saurem oder alkalischem Aufschluß mit oder ohne Destillation die Verwendung der Cer Arsen Reaktion fur die Schluß bestimmung durchgesetzt Sie bietet immer noch erhebliche technische Schwierig keiten doch kann eine geubte Laborantin bis zu 20 Analysen am Tag durchfuhren Auch benotigt man nur 1—2 ccm Plasma Eine brauchbare Modifikation stammt von *E Klein* Bisher werden diese Methoden in Deutschland relativ selten durch gefuhrt Im Ausland besonders in den USA sind sie aber schon zu einem Stan dardverfahren geworden mit dem man routinemaßig nach Funktionsstorungen der Schilddruse fahndet

Tabelle 1

Die normale Zusammensetzung des Blutjods
nach *E Klein* Schweiz med Wschr *84* 146 (1954)

Gesamtblutjod 4 0—10 0 γ				
Jodid in den Erythrozyten	Plasmatotaljod 4 0—10 0 γ			
0—0 5 γ	Anorgan Jod 0 5—2 0 γ	Freies organisches Jod (Dijodtyrosin ?) 0—0 5 γ	Eiweißgebundenes Plasmajod (sog PBI) = Hormonjod 4 0—8 0 γ	
			Thyroxinjod und Trijodthyronin jod (sog BEI) 3 0—6 0 γ	Nicht Thyroxinjod (eiweißgebundenes Dijodtyrosin und unbekannte organ Jodverbindungen Hormonm tabo boliten ?) 0 5—3 0 γ

PBI = protein bound iodine
BEI = butanol extractable iodine

Über die normale Zusammensetzung des Blutjods orientiert die Tabelle 1 nach *E Klein* Das eiweißgebundene Jod im Serum (das sogenannte PBI = protein bound iodine) enthalt nicht nur die eigentlichen Schilddrusenhormone sondern auch an Eiweiß gebundenes Dijodtyrosin sowie andere jodhaltige Substanzen die wahrscheinlich dem Hormonabbau entstammen Die eigentlichen Schilddrusen hormone d h das Thyroxin und das Trijodthyronin sind im Butanolextrakt enthalten und werden als BEI (= butanol extractable iodine) bezeichnet Die

Normalwerte fur das PBI sind 4 bis 8 Gamma% sie streuen ein wenig nach oben und unten und zwar so daß sich ein kleiner Prozentsatz zwischen 3 und 4 γ% und ein ebenfalls kleiner Prozentsatz zwischen 8 und 10 γ% findet Der Mittelwert liegt bei 6 2 γ% Demgegenuber zeigt das BEI keine so große Schwankungsbreite Es bewegt sich zwischen 2 und 7γ% mit einem Mittelwert von 5 1 γ% Die Streuungsbreite der Normalwerte geht aus der Abb 1 hervor

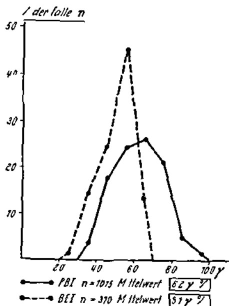


Abb 1

Die Normalwerte des Hormonjods im Blut (nach *E Klein* Hab Arbeit Dusseldorf 19.7)

Beim Normalen sind bis zu 68% des eiweißgebundenen Jods bei der Neutralsalzfallung in der fein dispersen Albuminphase enthalten Bei der Hyperthyreose kann dieser Anteil uber 80% ausmachen Verwendet man die elektrophoretische Untersuchung so findet sich die Hauptmenge des Thyroxins bei den ebenfalls niedermolekularen α Globulinen in der sogenannten Inter α Fraktion

Liegen die Werte uber 8 γ% so ist eine Hyperthyreose wahrscheinlich Handelt es sich um eine vollentwickelte Hyperthyreose so muß man mit Werten zwischen 10 und 16 γ% rechnen es kommen jedoch auch Werte von uber 25 γ% vor Bei 208 Fallen von Hyperthyreose fand *Starr* einen Mittelwert von 12 3 γ% Nach *Klein* sind die Werte bei der Hyperthyreose nicht so zuverlassig wie man auf Grund der Angaben amerikanischer Autoren annehmen sollte Fur eine Hyperthyreose spricht

1 Erhohung des eiweißgebundenen Jods uber 8 γ
2 starkere Spontanschwankungen der Nuchternwerte dies soll auf eine noch nicht fixierte Storung im Jodstoffwechsel hinweisen
3 eine relative Zunahme des Thyroxinjods oder des eiweißgebundenen Jods in der Albuminphase
4 eine Erhohung des BEI auf mehr als 6 γ% auch bei noch normalem PBI

Bezuglich der Hypothyreosen herrscht allgemein Übereinstimmung daruber daß die Methode Außerordentliches leistet Hier findet man eine vorzugliche Parallelitat zum klinischen Bild Ergeben sich Werte unter 3 γ% so ist schon mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer Hypothyreose zu rechnen Bei ausgesprochenen Hypothyreosen oder gar Athyreosen liegen die Werte aber zwischen 0 und 1 γ% Die Werte zeichnen sich bei ein und demselben Menschen durch eine bemerkenswerte Konstanz aus Schwankungen lassen wie erwahnt an Überfunktionszustande der Schilddruse denken Alter und Geschlecht haben wenig

Einfluß Die fruher festgestellte Gesamtjodzunahme im Serum des alternden Menschen beruht auf einem Anstieg der anorganischen Fraktion wahrend das eigentliche Hormonjod unverandert bleibt (s S 245) Nur bei Neugeborenen und in den ersten Wochen des Lebens liegen die Werte hoch etwa zwischen 10 und 12 γ% Einige Wochen spater sinken sie aber bereits in den Normalbereich ab

Da die nachzuweisenden Jodmengen sehr klein sind sind die Fehlermoglichkeiten entsprechend groß Verunreinigungen des Laboratoriums oder der Gerate mit Jodspuren und Joddampfen mussen peinlichst vermieden werden Erhebliche Tauschungsmöglichkeiten konnen durch vorherige Gaben von anorganischem Jod etwa in Form von Lugolscher Losung hervorgerufen werden Sie erhohen den Gesamtjodgehalt des Blutes betreffen aber vorwiegend den anorganischen Teil und lassen sich vom organischen abtrennen Werden dagegen vor der Untersuchung rontgenologische Kontrastdarstellungen mit organischen Jodverbindungen vorgenommen so kann dies zu betrachtlichen Fehlern bei der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods fuhren Die organische Jodfraktion kann nach einer solchen Pyelo oder Cholezystographie fur Monate auf hohe Werte ansteigen Durch Bestimmung der eigentlichen Hormonphase im Butanolextrakt lassen sich aber im einen wie im anderen Fall die Werte der Schilddrusenhormone (sogenanntes BEI) feststellen Eine gute Anamnese erspart aber unter Umstanden Muhe und Zeit Zu beachten ist weiterhin daß die Applikation von Schilddrusensubstanz oder Thyroxin beim Schilddrusengesunden verstandlicherweise zu einer Erhohung des eiweißgebundenen Jods fuhren kann ohne daß eine primare Hyperthyreose vorliegt (sogenannte Hyperthyreosis factitia) Naturlich findet man auch bei der Substitutionsbehandlung der Hypothyreotiker eine Erhohung der Werte an denen man den Erfolg der Therapie ablesen kann Kommt es etwa bei einer Nephrose oder Pseudonephrose zu großen Eiweißverlusten im Urin so kann ein Teil der eiweißgebundenen Schilddrusenhormone im Urin ausgeschieden werden wodurch die Werte des eiweißgebundenen Jods im Serum absinken Vorherige Gaben von Quecksilberverbindungen konnen ebenfalls zu Fehlern fuhren da sich eine Jodkomplexverbindung bilden kann wodurch abnorm niedrige Blutjodwerte vorgetauscht werden konnen

Wenn man aber diese Fehlermoglichkeiten berucksichtigt ist die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods eine Methode von hohem diagnostischem Wert wahrscheinlich diejenige die neben der Messung des intrathyreoidalen Jodumsatzes die Funktion der Schilddruse am besten widerspiegelt Freilich ist dabei zu bedenken daß die Hohe des PBI ahnlich wie der Blutzucker Ausdruck eines Fließgleichgewichts ist Geschwindigkeit der intrathyreoidalen Hormonbildung und des Verbrauches und der Zerstorung im Korpergewebe bestimmen ihr Ausmaß Sowohl bei der Hyper wie bei der Hypothyreose kann man mit rund 95% Treffsicherheit rechnen Die Methode ist somit der Grundumsatzbestimmung deutlich uberlegen Ganz besonders gute Dienste leistet sie besonders als Bestimmung des BEI bei der Erfassung von Über und Unterfunktionszustanden der Schilddruse die gerade eben an der Grenze der Norm liegen Oft laßt sich mit dieser Methode feststellen daß bei Krankheitsbildern die man zunachst als vegetativ nervos gedeutet hatte doch noch ein hyper oder hypothyreoter Anteil vorhanden

Normalwerte für das PBI sind 4 bis 8 Gamma%, sie streuen ein wenig nach oben und unten, und zwar so, daß sich ein kleiner Prozentsatz zwischen 3 und 4 γ% und ein ebenfalls kleiner Prozentsatz zwischen 8 und 10 γ% findet. Der Mittelwert liegt bei 6,2 γ%. Demgegenüber zeigt das BEI keine so große Schwankungsbreite. Es bewegt sich zwischen 2 und 7γ% mit einem Mittelwert von 5,1 γ%. Die Streuungsbreite der Normalwerte geht aus der Abb. 1 hervor.

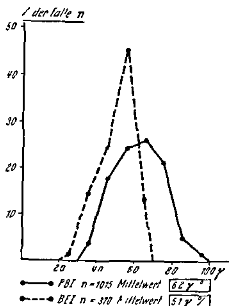


Abb. 1

Die Normalwerte des Hormonjods im Blut (nach E. Klein, Hab. Arbeit, Düsseldorf 1957)

Beim Normalen sind bis zu 68% des eiweißgebundenen Jods bei der Neutralsalzfällung in der fein dispersen Albuminphase enthalten. Bei der Hyperthyreose kann dieser Anteil über 80% ausmachen. Verwendet man die elektrophoretische Untersuchung, so findet sich die Hauptmenge des Thyroxins bei den ebenfalls niedermolekularen α-Globulinen in der sogenannten Inter-α-Fraktion.

Liegen die Werte über 8 γ%, so ist eine Hyperthyreose wahrscheinlich. Handelt es sich um eine vollentwickelte Hyperthyreose, so muß man mit Werten zwischen 10 und 16 γ% rechnen, es kommen jedoch auch Werte von über 25 γ% vor. Bei 208 Fällen von Hyperthyreose fand *Starr* einen Mittelwert von 12,3 γ%. Nach *Klein* sind die Werte bei der Hyperthyreose nicht so zuverlässig, wie man auf Grund der Angaben amerikanischer Autoren annehmen sollte. Für eine Hyperthyreose spricht:

1. Erhöhung des eiweißgebundenen Jods über 8 γ,
2. stärkere Spontanschwankungen der Nüchternwerte, dies soll auf eine noch nicht fixierte Störung im Jodstoffwechsel hinweisen,
3. eine relative Zunahme des Thyroxinjods oder des eiweißgebundenen Jods in der Albuminphase,
4. eine Erhöhung des BEI auf mehr als 6,5 γ%, auch bei noch normalem PBI.

Bezüglich der Hypothyreosen herrscht allgemein Übereinstimmung darüber, daß die Methode Außerordentliches leistet. Hier findet man eine vorzügliche Parallelität zum klinischen Bild. Ergeben sich Werte unter 3 γ%, so ist schon mit großer Wahrscheinlichkeit mit einer Hypothyreose zu rechnen. Bei ausgesprochenen Hypothyreosen oder gar Athyreosen liegen die Werte aber zwischen 0 und 1 γ%. Die Werte zeichnen sich bei ein und demselben Menschen durch eine bemerkenswerte Konstanz aus. Schwankungen lassen, wie erwähnt, an Überfunktionszustände der Schilddrüse denken. Alter und Geschlecht haben wenig

euthyreote hyperplastische Struma) sondern besonders die erhohte und beschleunigte Abgabe des Hormonjods in das Blut So findet man bei euthyreoten Personen nach 48 Stunden nur noch etwa 0 1% des zugefuhrten Radiojods im Liter Plasma wahrend bei den Hyperthyreotikern *wesentlich hohere Werte namlich 0 4% und* daruber nachzuweisen sind (Abb 2) Das Radiojod ist jetzt fast ganz organischer

a) Normale Schilddrusenfunktion

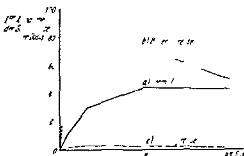
Gerh K 3– Jahre Nr 10948/56 Anamnese Stationare Aufnahme zur Einstellung eines leichten Diabetes mellitus Befund Große 1 5 cm Gewicht 72 kg keine Augensymptome keine Vergroßerung der Schilddruse Herz o B Normtyp des EKG Pulsfrequenz 76/min I P 125/70 Grundumsatz +5 3 Serumcholesterin 135 mg PBI 6 5 γ%

b) Hyperthyreose

Herta S 41 Jahre Nr 11963/56 Anamnese Seit 4 Jahren Unruhe Schwitzen Gewichtsabnahme Diarrhoen und Haarausfall Seit 4 Monaten Halsschwellung Hervortreten der Augen Herzjagen Befund Große 170 cm Gewicht 69 5 kg Protrusio bulbi (rechts 20 5 links 21 0 mm n *Hertel*) Graefe Moebius Stellwag pos diffus vergroßerte Schilddruse Pulsfrequenz 104/min I P 155 65 Grundumsatz +51 unter Luminal +43 Serumcholesterin 90 mg PBI 11 5 γ

c) Primares Myxodem

Auguste J 5– Jahre Nr 12159/56 Anamnese Seit 10 Jahren Amenorrhoe Seit 2 Jahren allgemeine Verlangsamung Kalteuberempfindlichkeit trockene Haut Haarausfall Obstipation Befund Große 155 cm Gewicht 86 kg teigige Schwellung des Gesichtes mit braungelber Verfarbung der Augenpartien schutteres Kopfhaar Herz nach rechts und links verbreitert Niedervoltage im EKG Pulsfrequenz 60/min PR 105/70 Grundumsatz —25% *neg TSH Test* Serumcholesterin 415 mg *PBI 3* γ



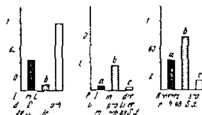


Abb 2

Radiojodstoffwechsel bei normaler Schilddrusenfunktion (a) Hyperthyreose (b) und *primarer Hypothyreose (c)*

Natur d h es handelt sich um das von der Schilddruse aufgenommene und wieder als Hormon ins Blut abgegebene Jod Dementsprechend nehmen die Radiojodspeicher der Schilddruse bei der Hyperthyreose zu diesem Zeitpunkt schon wieder ab wahrend sie beim Euthyreoten noch unverandert hoch sind Fur klinische Zwecke ist es deshalb wichtig beide Phasen nacheinander zu bestimmen Dies ist um so bedeutungsvoller als sie keineswegs parallel verlaufen

a) Die Jodidphase

Nach Einfuhrung des Radiojodverfahrens fuhrte man zuerst den Urinausscheidungstest durch der darauf beruht daß die Radiojodausscheidung bei

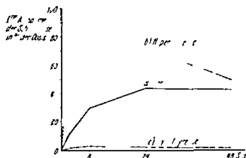
ist Auf der anderen Seite lassen sich Krankheiten mit erhohtem oder erniedrigtem Grundumsatz bei *denen die Schilddrusenfunktion* aber nicht verandert ist (extrathyreoidaler Hyper und Hypometabolismus) vorzuglich abgrenzen (s S 240) Bei einer herabgesetzten Sensibilitat der Peripherie gegenuber den Schilddru en hormonen kann es zu scheinbaren Erhohungen kommen Das Korpergewebe *braucht in solchen Fallen* mehr Hormon als im Normalfalle um seinen Bedarf zu decken Die Produktion der Schilddrusenhormone ist dabei erhoht Auf der anderen Seite kann es bei einer gesteigerten Ansprechbarkeit des peripheren Gewebes zu einer Herabsetzung der Werte des eiweißgebundenen Jods gegenuber der Norm kommen dieses hat dann die umgekehrten Grunde In diesen seltenen Fallen mussen Grundumsatz (der ja u a die Gesamtreaktion der Peripherie auf das Schilddrusenhormon darstellt) und klinisches Bild die Diagnose sichern

3 Die diagnostische Verwendung des radioaktiven Jods

Sehr bald nachdem das radioaktive Jod verfugbar wurde ist es von *Hert Roberts und Evans (1938) und ein Jahr spater von Hamilton und Soley (1939) in* das Studium physiologischer und pathophysiologischer Vorgange der Schilddruse eingefuhrt worden Nach einigen Versuchen mit anderen Jodisotopen ging man zur Verwendung des J^{131} uber das die besonders gunstige Halbwertzeit von *8 Tagen besitzt Obgleich es β und γ Strahlen entsendet kommen fur* die Diagnostik nur die durchdringenden γ Strahlen in Betracht Die fur diagnostische Zwecke verwendeten Mengen werden in Mikrocurie angegeben (μC) therapeutische Dosen gewohnlich als 1000fache Menge in Millicurie (mC) (s Pharmakologischer *Abschnitt S 88) Fuhrt man dem Organismus* Radiojod als Jodid zu so stellt sich bald ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Radiojod des Gewebes und dem des Blutes ein

Bei der Hyperthyreose bei der der Jodsog der Schilddruse erhöht ist verschiebt sich das Verhaltnis zugunsten der *Schilddruse* d h *es wird von der* Schilddruse mehr Jodid aufgenommen und dementsprechend weniger Jodid durch die Nieren ausgeschieden Diese erhöhte Aufnahme wird einmal durch die verstarkte Durchblutung der Schilddruse zweitens durch die Vermehrung ihres *Parenchyms und drittens aber auch durch die fur die hyperthyreotische* Zelle charakteristische Fahigkeit das Jod in erhohtem Maße an sich zu ziehen ermoglicht Diese Phase des Jodstoffwechsels die auch als anorganische oder Jodidphase bezeichnet wird bemißt sich nach Stunden Nach Ablauf eines Tages ist fast das gesamte zugefuhrte Jodid teils durch die Niere teils durch die Schilddruse aus dem Blut entfernt In der Schilddruse verweilt es aber noch lange bis zu Tagen und Wochen und wird dort in Hormonjod ubergefuhrt Als solches wird es von der Schilddruse langsam wieder abgegeben abgebaut und durch die Nieren ausgeschieden z T auch als Jodid wieder von der Schilddruse von neuem aufgenommen Diesen Vorgang bezeichnet man als die organische oder Hormonphase Nun ist fur die Hyperthyreose nicht nur die gesteigerte Jodidphase mit dem erhohten Jodsog der Schilddruse bezeichnend (dies letztere gilt auch fur die

euthyreote hyperplastische Struma) sondern be onders die erhohte und beschleu nigte Abgabe des Hormonjods in das Blut So findet man bei euthyreoten Personen nach 48 Stunden nur noch etwa 0 1% des zugefuhrten Radiojods im Liter Plasma wahrend bei den Hyperthyreotikern wesentlich hohere Werte namlich 0 4% und daruber nachzuwei en sind (Abb 2) Das Radiojod ist jetzt fast ganz organischer



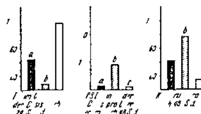


Abb 2

Radiojodstoffwechsel bei normaler Schild drusenfunktion (a) Hyperthyreose (b) und primarer Hypothyreose (c)

a) Normale Schilddrusenfunktion

Gerh K 32 Jahre Nr 10948/56 Anamnese Stationare Aufnahme zur Einstellung eines leichten Diabetes mellitus Befund Große 1 5 cm Gewicht 72 kg keine Augensym ptome keine Vergroßerung d r Schilddruse Herz o B Normtyp des EKG Pulsfrequenz 6/min RR 125/70 Grundumsatz +5 3 Serumcholesterin 135 mg PBI 6 5 γ

b) Hyperthyreose

Herta S 41 Jahre Nr 11963 56 Anamnese Seit 4 Jahren Unruhe Schwitzen Gewichts abnahme Diarrhoen und Haarausfall Seit 4 Monaten Halsschwellung Hervortreten der Augen Herzjagen Befund Große 170 cm Gewicht 69 5 kg Protrusio bulbi (rechts 20 5 links 21 0 mm n *Hertel*) Graefe Moebius Stellwag pos diffus vergroßerte Schilddruse Pulsfrequenz 104/min PI 155/65 Grund umsatz +51 unter Luminal +45 Serum cholesterin 90 mg PBI 11 5 γ

c) Primares Myxodem

Auguste J 52 Jahre Nr 12159 56 Ana mnese Seit 10 Jahren Amenorrhoe Seit 2 Jah ren allgemeine Verlangsamung Kalteuber empfindlichkeit trockene Haut Haarausfall Obstipation Befund Große 15 cm Gewicht 86 kg teigige Schwellung des Gesichtes mit braungelber Verfarbung der Augenpartien schutteres Kopfhaar Herz nach rechts und links verbreitert Niedervoltag im EKG Pulsfrequenz 60/min RR 105/70 Grundumsatz —25 / neg TSH Test Serumcholesterin 275 mg PBI 3 γ

Natur d h es handelt sich um das von der Schilddru e aufgenommene und wieder als Hormon ins Blut abgegebene Jod Dementsprechend nehmen die Radiojod speicher der Schilddruse bei der Hyperthyreo e zu diesem Zeitpunkt schon wieder ab wahrend sie beim Euthyreoten noch unverandert hoch sind Fur klinische Zwecke ist es deshalb wichtig beide Phasen nacheinander zu bestimmen Dies ist um so bedeutungsvoller als sie keineswegs parallel verlaufen

a) Die Jodidphase

Nach Einfuhrung des Radiojodverfahrens fuhrte man zuerst den Urinaus scheidungstest durch der darauf beruht daß die Radiojodausscheidung bei

erhohtem Schilddrusensog klein bei erniedrigtem Sog groß ist In den ersten 24 Stunden werden vom Schilddrusengesunden mit weiter Streuung etwa 60% der zugefuhrten Dosis ausgeschieden in 48 Stunden etwa 66% In den zweiten 24 Stunden erhoht sich die Ausscheidung also nur noch in geringem Maße Bei der Hyperthyreose liegen diese Werte entsprechend niedriger *Soffer* sieht Werte unter 20% in 24 Stunden als beweisend an wahrend die Grenzfalle zwischen 21 und 35% liegen Ausscheidungen uber 80% in 48 Stunden sprechen fur eine Hypothyreose doch ist die Streuung gegenuber dem Normalbereich hier besonders groß das Resultat dementsprechend unzuverlassig Dabei scheint der 8 Stunden Test bessere Ergebnisse fur die Hyperthyreose der 48 Stunden Test bessere Ergebnisse fur die Hypothyreose zu geben Gunstiger ist es allerdings an Stelle eines Einzelwertes die Verlaufskurve zu beurteilen! Im ganzen sind die Resultate wegen des großen Überschneidungsbereiches aber nicht befriedigend so daß die Methode fur sich allein nicht mehr viel Anhanger hat zur Erganzung der spater zu besprechenden Methoden aber immer noch herangezogen wird

Aus Messungen uber der Schilddruse und Messung der Plasmaaktivitat laßt sich die Schilddrusen Jodidclearence berechnen die ein sehr brauchbares Maß fur den Jodsog der Schilddruse darstellt Da es sich aber um ein etwas umstandliches Verfahren handelt hat es sich als klinische Routinemethode nicht durchgesetzt

Wesentlich einfacher ist die Bestimmung der Radiojodaufnahme uber der Schilddruse Die Geschwindigkeit der Aufnahme hangt vom Jodsog vom Jodgehalt der Schilddruse und von der Geschwindigkeit des Aufbaues und der Abgabe des Hormons in der Schilddruse ab Im allgemeinen wird die Bestimmung 24 Stunden nach Verabfolgung einer Radiojoddosis von 30—60 μC durchgefuhrt Verfolgt man den Radiojodgehalt der Schilddruse uber Stunden und Tage so ergeben sich Kurven die bei der Hyperthyreose uber bei der Hypothyreose unter der Normalkurve liegen Wie aus der Abb 2 hervorgeht findet sich das Maximum der Radiojodaufnahme bei der Hyperthyreose schon fruher so daß eine Testung nach 2 oder 8 Stunden zuverlassigere Werte ergibt Dies gilt sowohl fur die diffuse wie auch fur die Knotenstruma Der am meisten gebrauchliche 24 Stunden Test ergibt fur die normale Schilddruse Werte zwischen 24 und 30% der zugefuhrten Dosis wahrend sie fur die Hyperthyreose zwischen 50 und 75% liegen Im Einzelfall streuen die Werte erheblich so daß hier Überschneidungen mit dem Normalbereich in großerem Maße vorkommen Etwa die gleiche Treffsicherheit im Vergleich zum klinischen Gesamtbild ergibt die Bestimmung des Quotienten der Schilddrusenaktivitat nach *Horst* Es handelt sich um das Verhaltnis der γ Impulszahlen uber der Schilddruse und uber dem Oberschenkel Er wird 2 Stunden nach Zufuhr der Radiojoddosis gemessen und hat den Vorteil daß man da es sich um eine Verhaltniszahl handelt von der Hohe der zugefuhrten Dosis unabhangig ist und somit kein Standardpraparat braucht Handelt es sich um eine blande Jodmangelstruma so kann der Jodsog dieser Druse erheblich sein die Jodidphase ergibt infolgedessen hohe Werte ohne daß eine Hyperthyreose vorliegt

b) Die Hormonphase

Einen unmittelbaren Einblick in die Funktion der Schilddrüse erlaubt die Bestimmung der Plasmaaktivität zu einem Zeitpunkt, an dem das Radiojod bereits wieder als Hormonjod im Blut erschienen ist, am besten 48 Stunden nach der Zufuhr. Während es beim euthyreoten und hypothyreoten Menschen in den der Applikation folgenden Tagen zu einem gleichmäßigen Abfall der Gesamtradiojodkonzentration im Plasma kommt, steigen die Werte bei der Hyperthyreose langsam und gleichmäßig an. Es handelt sich dabei um eiweißgebundenes Jod. Die Umsatzgeschwindigkeit des Jods und die Hormonproduktion in der Schilddrüse kann auf das 10fache gesteigert sein (Joddiarrhoe[1]), während der Verbrauch des peripheren Gewebes an Hormon nicht beschleunigt ist. Es ist deshalb verständlich, daß das an Eiweiß gebundene Jod zu dieser Zeit im Plasma hohe Werte aufweist, unter Umständen 15mal so hoch wie bei Gesunden. Bestimmt man 48 Stunden nach Verabfolgung der Radiojoddosis die an Eiweiß gebundene I^{131}-Fraktion des Plasmas (sog. PBI^{131}) und berechnet sie in Prozenten der verabfolgten Gesamtdosis pro Liter Plasma, so findet man bei der Hyperthyreose Werte, die über 0,3% liegen, während die Normalzahlen sich mit einem Mittelwert von 0,09 unter 0,25% bewegen. Es läßt sich nachweisen, daß diejenigen Fälle, die das Jod besonders schnell speichern, auch die höchsten PBI^{131}-Werte im Blut aufzeigen, d. h. diese Schilddrüsen geben das Jod besonders schnell wieder ab. (Auch hier ist es möglich, im Butanolextrakt die eigentlichen Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin als sog. BEI^{131} zu bestimmen.) Ein Nachteil der Methode besteht darin, daß die notwendigen Radiojoddosen höher sind als beim Jodidverfahren, so daß man die Untersuchungen nicht zu oft, etwa 3—4mal, wiederholen kann.

c) Der Zweiphasentest

Kombiniert man die Untersuchung der Jodid- und der Hormonphase miteinander, so ergibt sich eine wesentlich höhere Treffsicherheit *(Horst)*. Man geht dabei folgendermaßen vor: Nach Verabfolgung von 30—60 µC Radiojod bestimmt man die Jodaufnahme über der Schilddrüse nach 2, 24 und 48 Stunden. Nach 48 Stunden wird gleichzeitig eine Messung der Gesamtaktivität oder besser der an Eiweiß gebundenen Aktivität im Plasma vorgenommen. Dabei ergeben sich folgende Normalwerte:

1. Schilddrüsenaufnahme nach 2 Std. 10—30% der zugeführten Dosis
2. Schilddrüsenaufnahme nach 24 Std. 15—60% der zugeführten Dosis
3. eiweißgebundenes Radiojod nach 48 Std. 0—0,25% der zugeführten Dosis pro Liter Serum.

Die Fehlresultate belaufen sich bei 180 euthyreoten Personen bei 1. auf 8%, bei 2. auf 9%, bei 3. auf 0%. Bei 210 Personen mit eindeutiger Schilddrüsenüberfunktion ergeben sich bei 1. 3%, bei 2. 22% und bei 3. 8% Fehlresultate. Bei der Kombination beider Phasen fanden sich aber nur in 2% Ergebnisse, die mit dem klinischen Gesamtbild, das durch den Erfolg der Therapie bestätigt wird, nicht übereinstimmen. Diese Ergebnisse zeigen den hohen Wert der Radiojoduntersuchung, besonders aber des Zweiphasentestes.

d) Die Thyroxinbelastung

Immerhin ergeben sich auch mit dieser Methode manchmal zweideutige Werte. Handelt es sich um eine Unklarheit in der Differenzierung zwischen einem euthyreoten und hyperthyreoten Zustand, so kann man folgenden Kunstgriff anwenden: Man verabfolgt über 1—2 Wochen täglich 200 bis 500 mg getrockneter Schilddrüsensubstanz und wiederholt dann den 24-Stunden-Aufnahmetest. Oft kommt man auch schon mit 180 mg täglich aus. Euthyreote Patienten mit und ohne Struma zeigen dann einen Abfall der Jodaufnahme um wenigstens 20%. Bei Hyperthyreoten kommt es zu keinem Abfall, oder er liegt unter 20%. Der suppressive Effekt des Schilddrüsenhormons beruht vorwiegend auf einer Hemmung der Funktion des Hypophysenvorderlappens, zum kleineren Teil aber auch darauf, daß die Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber dem thyreotropen Hormon herabgesetzt wird. Letzten Endes prüft man mit diesem Versuch, ob der Reglerkreis Schilddrüse—Hypophyse intakt ist.

e) Der Thyreotropintest

Die Intaktheit der thyreotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens wird bei Vorliegen eines Myxödems mittels des Thyreotropinversuches erprobt. Er findet Anwendung bei der Differenzierung des primären thyreogenen und des sekundären hypophysären Myxödems. Man geht dabei so vor, daß man nach Verabfolgung von 50 Micro Curie I^{131} die Aufnahme in der Schilddrüse kurvenmäßig verfolgt. Zwei Wochen später verabfolgt man an drei aufeinanderfolgenden Tagen 40 bis 50 E Thyreotropin und wiederholt den Radiojodversuch. Ergibt sich keine Änderung der vorher niedrigen Radiojodaufnahme, so spricht dies für eine primäre Schilddrüsenschädigung, während wir beim euthyreoten Menschen und beim hypophysär bedingten Myxödem ein erhebliches Ansteigen der Radiojodaufnahme feststellen können. Einzelheiten der Methode siehe S. 266.

f) Die Konversionsquote

Eine weitere Verfeinerung der Radiojodmethoden stellt die Bestimmung der Konversionsquote dar. Sie wurde 1949 von *Clark*, *Moe* und *Adams* in die Diagnostik eingeführt. Man entnimmt 24 oder 48 Stunden nach der Radiojodgabe Blut und analysiert neben der Gesamtaktivität des Plasmas auch diejenige, die an Eiweiß gebunden ist. Das Verhältnis

$$\frac{\text{Zahl der Impulse des } I^{131} \text{ im Plasmaeiweiß pro Minute}}{\text{Zahl der Impulse des } I^{131} \text{ im Gesamtplasma pro Minute}}$$

bezeichnet man als Konversionsquote. Sie liegt bei der Hyperthyreose je nach Schwere des Bildes zwischen 50 und 90%, bei der Hypothyreose zwischen 0 und 10%. Dazwischen liegt mit einer Überlappung nach beiden Seiten der euthyreote Bereich. Die Konversionsquote ist ein Index für die Geschwindigkeit der Bildung und Abgabe der Schilddrüsenhormone in der Schilddrüse. Sie eignet sich besonders für die Diagnostik der Hyperthyreose und stellt zusammen mit dem Speichertest

nach 8 Stunden das feinste Maß fur die Schwere der Überfunktion dar Bei der Erkennung des Myxodems hat sich der Speichertest bestimmt nach 8 und 24 Stunden als besonders wertvoll erwiesen

g) Der Geschwindigkeitsindex

Er erlaubt einen weiteren Einblick in die Geschwindigkeit des Jodumsatzes in der Schilddruse und stellt die Große der Radiojodaufnahme nach 2 Stunden ausgedruckt in Prozenten der 24 oder 48 Stunden Aufnahme dar Die Normalwerte liegen zwischen 30 und 55% Liegt eine Hyperthyreose vor so finden sich Werte die oberhalb des Normalbereiches liegen

h) Die Verkleinerung des Jodreservoirs (Jodpool)

In allen Krankheitsfallen bei denen der Jodpool der Schilddruse verkleinert ist z B nach subtotaler Schilddrusenresektion bei Ausschaltung eines Teils der Schilddruse durch eine Entzundung oder ein Neoplasma im Anschluß an eine Radiojodbehandlung oder bei Vorliegen einer Jodfehlverwertung findet man bei der Radiojoddiagnostik eigentumliche Verhaltnisse die zunachst falschlicher weise an das Vorliegen einer hyperthyreotisch veranderten Schilddruse denken lassen obwohl die klinische Untersuchung einen euthyreoten Zustand ergibt Die Geschwindigkeit des I^{131} Umsatzes in der Schilddruse ist in solchen Fallen betrachtlich Nach 48 Stunden ist die an Eiweiß gebundene Radiojodmenge im Plasma unter Umstanden außerordentlich hoch Dabei sind Grundumsatz und chemisch bestimmtes eiweißgebundenes Jod normal Die Ursache ist vermutlich darin zu suchen daß die Testdosis die verkleinerte Schilddruse ofter durchlaufen muß als eine normale Schilddruse und in der in der Schilddruse vorhandenen verminderten absoluten Jodmenge nicht so stark verdunnt wird wie unter normalen Verhaltnissen (s auch S 181)

Die routinemaßige Untersuchung des Radiojodstoffwechsels an der Dusseldorfer Klinik geht folgendermaßen vor sich Nach Verabfolgung der Testdosis von Radiojod wird die Aufnahme uber der Schilddruse nach 2 8 24 und 48 Stunden gemessen In den ersten 24 Stunden wird der Urin gesammelt und die Aktivitat im Urin gemessen Nach 48 Stunden erfolgt eine Blutentnahme in der das an Eiweiß gebundene Radiojod im Plasma als PBI^{131} oder BEI^{131} bestimmt wird Außerdem wird zur selben Zeit die Gesamtaktivitat im Plasma festgestellt Daraus errechnet sich die Konversionsquote Der Radiojodtest nimmt also 48 Stunden d h praktisch 2½ Tage in Anspruch Er wird durch die chemische Analyse des Hormonjods durch Grundumsatzbestimmungen usw vervollstandigt In Abb 2 ist eine komplette Untersuchung des Jodstoffwechsels am Beispiel eines Gesunden einer Hyper und einer Hypothyreose dargestellt

Bei allen Untersuchungen die sich mit dem Jodstoffwechsel befassen ist es ebenso wie bei der chemischen Jodanalyse wichtig zu wissen daß der Patient vorher keine jodhaltigen Medikamente eingenommen hat Besonders ist auf den vorherigen Gebrauch von jodhaltigen Kontrastmitteln in der Rontgendiagnostik zu achten Desgleichen konnen antithyreoidal wirkende Substanzen wie z B Thiouracile und PAS den Jodstoffwechsel empfindlich storen

Die Radiojoduntersuchung ist in der Gravidität von der 12. Woche ab kontraindiziert, da die fetale Schilddrüse von dieser Zeit ab das Radiojod speichert. Soll eine Testung während der Laktation vorgenommen werden, so muß das Kind für einige Tage abgesetzt werden.

4. Die Lokalisationsdiagnostik durch Radiojodanwendung

Für die Bestimmung der Größe und der Lokalisation der Schilddrüse ist man bei der üblichen Untersuchung auf die Inspektion und Palpation angewiesen, die oft genug unzureichende Befunde ergeben. Es war deshalb ein großer Fortschritt, als *Reinhardt* erstmals direkte Messungen der Schilddrüse vornahm mit dem Ziel, die Anwesenheit und Verteilung des Radiojods in der Schilddrüse zu bestimmen. Mißt man nach vorheriger Radiojodapplikation die Aktivität an

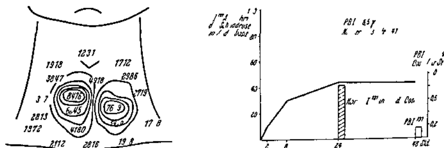


Abb. 3a

Normale Schilddrüsenfunktion. Isoimpulskarte. Radiojodstoffwechsel. Patient Gerhard K., 32 Jahre (s. Abb. 2a)

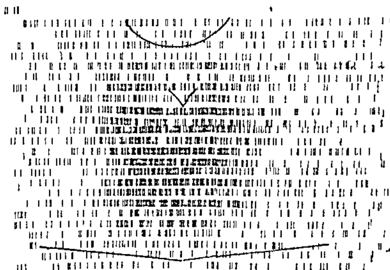


Abb. 3b

Szintigramm einer normalen Schilddrüse. — Klaus K. (468./58)

zahlreichen Punkten uber der Schilddruse und verbindet man die Punkte gleicher Aktivitat zu Isoimpulskurven so ergibt sich ein anschauliches Bild der Radiojodverteilung das man als **Isoimpulskarte** bezeichnet Durch die Isoimpulskarte ergeben sich folgende diagnostische Moglichkeiten S Seite 148/149

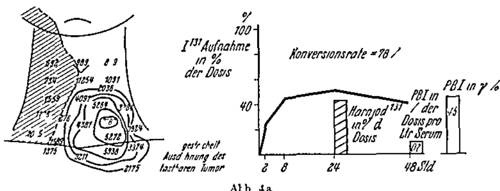


Abb 4a

Abb 4b

Abb 4a und b Kleinfollikulares Adenokarzinom der Schilddruse Isoimpulskarte und Radiojodstoffwechsel

Gisela D 13 Jahre Bei Geburt (1943) faustgroße Schwellung an der rechten Halsseite damals rontgenbestrahlt Im Alter von 3 Jahren wurde dieser Tumor operiert Angeblich Lymphangiom Im Anschluß normale Korperentwicklung Doch wurde bereits 1 Jahr spater (1945) ein Halslymphknoten zur histologischen Untersuchung entnommen Ergebnis unbekannt 194 Rontgenbestrahlung des Tumors am Hals mit 1500 r Dann Wohlbefinden 1954 Heiserkeit und zunehmende Schwellung am rechten Hals 1955 war diese Schwellung kleinapfelgroß von hockriger Oberflache Haut daruber verschieblich keine Lymphknotenschwellungen Einige Tage nach diesem Befund im Oktober 1955 Erstickungsanfall Tracheotomie Intubation wegen Tumormassen im Kehlkopf Histologisch Kolloidhaltiges kleinfollikulares Adenokarzinom mit papillaren Infiltrationen Dezember 1955 Rontgenbestrahlung mit 00 r auf den Tumor und 2800 r auf ein Lymphknotenpaket am linken Hals Mai 1956 4600 r auf beide Halsseiten Stationare Aufnahme Oktober 1956 Derber Tumor an der rechten Halsseite (Ausdehnung siehe gestrichelte Partien der Abbildung) s auch S 277 (—a) Vor der Behandlung b) 2 Monate nach Gabe von 15 mC I^{131} als Vorbereitung zur weiteren Radiojodtherapie Es ist inzwischen zu einer Depression der Radiojodaufnahme und zu einer Herabsetzung des PBI gekommen Der intrathyreoidale Jodumsatz ist aber beschleunigt

Die Radiojoduntersuchung ist in der Gravidität von der 12. Woche ab kontraindiziert, da die fetale Schilddrüse von dieser Zeit ab das Radiojod speichert. Soll eine Testung während der Laktation vorgenommen werden, so muß das Kind für einige Tage abgesetzt werden.

4. Die Lokalisationsdiagnostik durch Radiojodanwendung

Für die Bestimmung der Größe und der Lokalisation der Schilddrüse ist man bei der üblichen Untersuchung auf die Inspektion und Palpation angewiesen, die oft genug unzureichende Befunde ergeben. Es war deshalb ein großer Fortschritt, als *Reinhardt* erstmals direkte Messungen der Schilddrüse vornahm mit dem Ziel, die Anwesenheit und Verteilung des Radiojods in der Schilddrüse zu bestimmen. Mißt man nach vorheriger Radiojodapplikation die Aktivität an

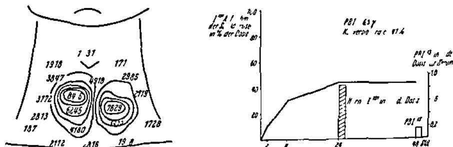


Abb. 3a

Normale Schilddrüsenfunktion. Isoimpulskarte. Radiojodstoffwechsel. Patient Gerhard K., 32 Jahre (s. Abb. 2a)

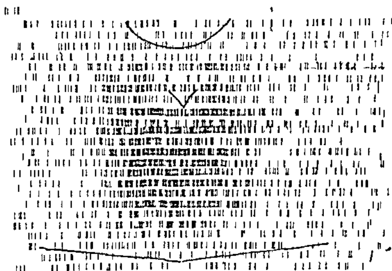


Abb. 3b

Szintigramm einer normalen Schilddrüse — Klaus K. (4689/58)

zahlreichen Punkten über der Schilddrüse und verbindet man die Punkte gleicher Aktivität zu Isoimpulskurven, so ergibt sich ein anschauliches Bild der Radiojodverteilung, das man als **Isoimpulskarte** bezeichnet. Durch die Isoimpulskarte ergeben sich folgende diagnostische Möglichkeiten Siehe Seite 148/149

Abb. 4a

Abb. 4b

Abb. 4a und b. Kleinfollikuläres Adenokarzinom der Schilddrüse. Isoimpulskarte und Radiojodstoffwechsel

Gisela D., 13 Jahr. Bei Geburt (1943) faustgroße Schwellung an der rechten Halsseite, damals röntgenbestrahlt. Im Alter von 3 Jahren wurde dieser Tumor operiert. Angeblich Lymphangiom. Im Anschluß normale Körperentwicklung. Doch wurde bereits 1 Jahr später (1945) ein Halslymphknoten zur histologischen Untersuchung entnommen. Ergebnis unbekannt. 1947 Röntgenbestrahlung des Tumors am Hals mit 1500 r. Dann Wohlbefinden. 1954 Heiserkeit und zunehmende Schwellung am rechten Hals. 1955 war diese Schwellung kleinapfelgroß, von höckeriger Oberfläche, Haut darüber verschieblich, keine Lymphknotenschwellungen. Einige Tage nach diesem Befund im Oktober 1955 Erstickungsanfall, Tracheotomie, Intubation wegen Tumormassen im Kehlkopf. Histologisch: Kolloidhaltiges kleinfollikuläres Adenokarzinom mit papillären Infiltrationen. Dezember 1955 Röntgenbestrahlung mit 3700 r auf den Tumor und 2800 r auf ein Lymphknotenpaket am linken Hals. Mai 1956 4600 r auf beide Halsseiten. Stationäre Aufnahme Oktober 1956. Derber Tumor an der rechten Halsseite (Ausdehnung siehe gestrichelte Partien der Abbildung), s. auch S. 271. — a) Vor der Behandlung, b) 2 Monate nach Gabe von 15 mC J als Vorbereitung zur weiteren Radiojodtherapie. Es ist inzwischen zu einer Depression der Radiojodaufnahme und zu einer Herabsetzung des PBI gekommen. Der intrathyreoidale Jodumsatz ist aber beschleunigt.

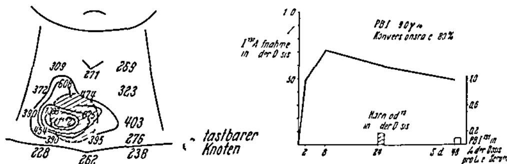


Abb 5a Toxisches Adenom der Schilddrüse Isoimpulskarte Radiojodstoffwechsel

Mathilde V 65 Jahre Nr 23593/57 Vor 4 Jahren erstmals Schwellung des linken Lappens der Schilddrüse Vor 11 Jahren Mammaamputation links mit Röntgenvor und nachbestrahlung Seit 7 Wochen Schwellung des rechten Schilddrüsenlappens Heißhunger Gewichtabnahme von etwa 10 kg Herzklopfen Schluckbeschwerden Schmerzen in der Gegend des Schilddrüsenknotens Feinschlägiger Fingertremor Kein vermehrtes Schwitzen keine Augensymptome kein Haarausfall keine Durchfälle Größe 160 cm Gewicht 42,0 kg Grundumsätze +50 +50 +42 % Serumcholesterin 95 mg PBI 9,0 Gamma

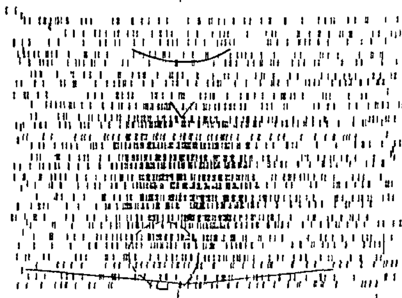


Abb 5b Szintigramm eines kalten Adenoms Der palpable euthyreote solitäre Knoten ist mit einem Kreis bezeichnet — Betty W (4…/58) 29 5 1958

1 Zuverlässige Bestimmung der Schilddrüsengröße auch nicht palpabler Anteile gegebenenfalls einer kompletten Aplasie (Abb 3a und b)
2 *Bestimmung* des zurückgebliebenen Restes nach subtotaler Schilddrüsenresektion
3 Feststellung eines Rezidivs mit Hyperthyreose nach Resektion
4 Auffinden von aberrierendem Schilddrüsengewebe in der oberen Thoraxapertur im Mediastinum usw

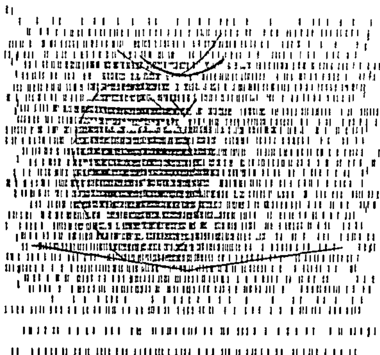


Abb 5c Szintigramm bei toxischem Adenom mit kardial maskierter Hyperthyreose

Sophie D 71 Jahre (474./58) Seit langer Zeit kleiner Schilddrusenknoten an der rechten Halsseite Vergrößerung seit dem Klimakterium vor 20 Jahren Ein Jahr spater erreichte er die jetzige Große Seit $^3/_4$ Jahren Gewichtsabnahme Herzklopfen und stolpern Leichte Ödeme der Beine Wurde als Herzinsuffizienz mit Digitalis behandelt Befund Keine Augensymptome Tremor vorhanden Haut warm und feucht Deutliche motorische Unruhe Beiderseits Unterschenkelodeme RR 18 /75 mm Hg Puls 90/Min EKG Absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern Grundumsatz +96 nach Luminal +76 Am Hals ist ein huhnerei großer relativ weicher Knoten rechts neben der Mittellinie zu tasten Therapeutisch wurde ein Versuch mit Methylthiouracil vorgenommen da kein Erfolg Behandlung mit 10 mC Radiojod

5 Lokalisation von Schilddrusenteilen die durch ein Neoplasma destruiert sind (Abb 4)

6 Feststellung von aktiv sezernierenden Jod speichernden Metastasen eines malignen Schilddrusentumors

7 Entdeckung eines hyperthyreotischen Adenoms eines sogenannten heißen Adenoms bei dem das umgebende Schilddrusengewebe oft inaktiv ist so daß die Gesamtproduktion von Schilddrusenhormon die Hormonproduktion einer normalen Druse nicht ubersteigt (Abb 5a b und c) Auf der anderen Seite zeigen Adenome die von hochaktivem uberfunktionierendem Gewebe umgeben sind gewohnlich nur eine maßige Aktivitat Offenbar bilden sich hier Gleichgewichtszustande heraus

Man kann auch das bei der Operation gewonnene und in histologische Schnitte zerlegte Schilddrusengewebe unmittelbar auf einen Rontgenfilm legen und je nach Radiojodgehalt (1—4 Wochen) exponieren Das so gewonnene Autoradiogramm zeigt entsprechend der Schwarzung des Rontgenfilmes die Intensitat der Jodaufnahme an Überzieht man das histologische Praparat unmittelbar auf dem Objekttrager mit einer lichtempfindlichen Schicht und farbt nach erfolgter

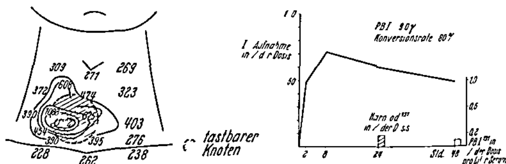


Abb 5a Toxisches Adenom der Schilddruse Isoimpulskarte Radiojodstoffwechsel

Mathilde V 55 Jahre Nr 23593/57 Vor 4 Jahren erstmals Schwellung des linken Lappens der Schilddruse Vor 1½ Jahren Mammaamputation links mit Röntgenvor und nachbestrahlung Seit 7 Wochen Schwellung des rechten Schilddrusenlappens Heißhunger Gewichtsabnahme von etwa 10 kg Herzklopfen Schluckbeschwerden Schmerzen in der Gegend des Schilddrusenknotens Feinschlagiger Fingertremor Kein vermehrtes Schwitzen keine Augensymptome kein Haarausfall keine Durchfalle Große 160 cm Gewicht 42 0 kg Grundumsatze +50 +50 +42 5 Serumcholesterin 95 mg PBI 9 0 Gamma

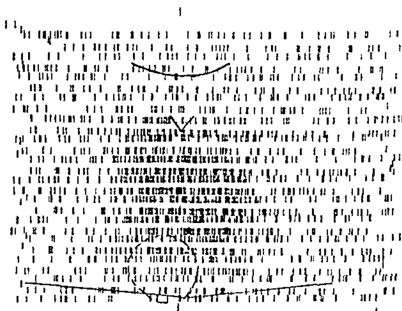


Abb 5b Szintigramm eines kalten Adenom Der palpable euthyreote solitare Knoten ist mit einem Kreis bezeichnet — Betty W (4--5/58) 29 5 1958

1 Zuverlassige Bestimmung der Schilddrusengroße auch nicht palpabler Anteile gegebenenfalls einer kompletten Aplasie (Abb 3a und 1)
2 Bestimmung des zuruckgebliebenen Restes nach subtotaler Schilddrusenresektion
3 Feststellung eines Rezidivs mit Hyperthyreose nach Resektion
4 Auffinden von aberrierendem Schilddrusengewebe in der oberen Thoraxapertur im Mediastinum usw

des Karotins in Vitamin A und bei erhöhter exogener Karotinzufuhr beobachtet wird. Auch sie ist nicht spezifisch für die Schilddrüsenerkrankung, schwindet aber bei erfolgreicher Behandlung.

6. Die Kreatintoleranz

Mehr als in Deutschland ist in den USA die Belastung mit Kreatin in der Schilddrüsendiagnostik üblich. Aber auch hier verliert sie angesichts der oben behandelten modernen Schilddrüsendiagnostik, die einen unmittelbaren Einblick in die Hormonstoffwechsel gewährt, zunehmend an Bedeutung. Es läßt sich zeigen, daß sowohl bei der Über- wie bei der Unterfunktion der Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel gestört ist. Gesunde Erwachsene scheiden Kreatin in nur sehr geringen Spuren, Kreatinin dagegen in einer bemerkenswert konstanten Menge, die Beziehungen zur Muskelmasse aufweist, aus. Bei Kindern findet man auch Kreatin im Urin. Nach den Untersuchungen von *Kepler* und *Boothby* läßt sich bei hyperthyreotischen Erwachsenen in 61% der Fälle eine erhöhte Kreatinausscheidung nachweisen, während man nur in 14% euthyreoter Frauen und nie bei euthyreoten Männern einwandfreie Erhöhungen feststellen kann. Wichtiger ist der von *Shorr* und Mitarbeitern angegebene Kreatintoleranztest, bei dem es sich um die bei Schilddrüsenerkrankungen gestörte Speicherfunktion der Muskulatur handelt. Am 2. Tage einer Kreatin-Kreatinin-freien Ernährung wird die Kreatininausscheidung im Urin in 24 Stunden bestimmt. Am nächsten Tag erfolgt eine Belastung mit 1,32 g Kreatinhydrat. Während dieses Tages wird die 24-Stunden-Urinmenge gesammelt und die retinierte Kreatinmenge in Prozenten der gegebenen Dosis bestimmt, wobei die Spontanausscheidung der vergangenen Tage abgezogen wird. Normale Versuchspersonen retinieren 70% und mehr der zugeführten Menge, hyperthyreotische dagegen weniger, wobei sich eine ungefähre Proportionalität zur Schwere der Erkrankung ergibt. Erhöhung der Kreatinausscheidung und verminderte Speicherung verlaufen bei der Hyperthyreose nicht immer parallel. Auch dieser Test darf deshalb nur im Rahmen der klinischen Untersuchung zur Beurteilung herangezogen werden. Erhöhungen der Spontanausscheidung finden sich zudem bei Muskeldystrophien und -atrophien, bei letzteren besonders auch in Abhängigkeit von Erkrankungen des Zentralnervensystems. Schließlich ist der Kreatinstoffwechsel auch im Fieber und im Hungerzustand gestört. Auch können vorhergehende Jodgaben auf mehrere Wochen im Kreatinstoffwechsel wirksam werden, eine hyperthyreotisch erhöhte Ausscheidung herabsetzen und die Speicherfunktion der Muskulatur normalisieren.

7. Diagnostischer Wert und Vergleich der Laboratoriumsmethoden

Durch die Einführung der Isotopenmethode und der chemischen Hormonanalyse im Blut ist es zu einer Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten gekommen, die man vorher kaum für möglich gehalten hatte und die die klinische Beurteilung vorzüglich ergänzt. Während die unmittelbare Einschätzung der Schilddrüsenfunktion sich früher in Inspektion, Palpation und Auskultation erschöpfte und die eigentliche messende Funktionsdiagnostik in der Beurteilung der Hormoneinwirkung auf die Körperperipherie (Grundumsatz, Cholesterin)

Exposition den Schnitt, so kann man bei der nachfolgenden mikroskopischen Untersuchung die entstandenen Silberkörnchen in die darunterliegende Zelle projizieren und so die Orte verschiedener Aktivitätsstufen lokalisieren.

Neuerdings benutzt man an Stelle des Geiger-Müller-Zählers einen Szintillationszähler und erhält damit ein sogenanntes Szintigramm. Es handelt sich dabei *um eine automatische optische Registrierung der ausgesandten Gamma-Photonen* der Schilddrüse, wobei ein Kalziumwolframat-Kristall als Detektor dient. Größe, Konfiguration und Speicherfähigkeit der Schilddrüse werden damit selbsttätig aufgezeichnet. Die Methode ist dem Isoimpulsverfahren mittels Geiger-Müller-Zähler überlegen, allerdings auch kostspieliger. Die verwendeten Spurdosen von Radiojod müssen etwas größer sein als beim gewöhnlichen Radiojodtest. Sie liegen zwischen 100 und 300 μC. Bei der Untersuchung sollen in der Schilddrüse 60–80 μC anwesend sein (*Bauer* c. s.).

5. Die Cholesterinbestimmung

Wichtige Hinweise für die Funktionsdiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen ergibt die Cholesterinbestimmung im Serum. Ihr Wert ist allerdings dadurch etwas herabgesetzt, daß schon die normale Schwankungsbreite erheblich ist; sie liegt nämlich etwa zwischen 110 und 280 mg%. Auch schwanken die normalen Werte von Tag zu Tag und zeigen einen deutlichen Anstieg mit zunehmendem Alter. Es kann als Regel gelten, daß die Cholesterinwerte bei der Schilddrüsenunterfunktion erhöht sind, während sie bei der Schilddrüsenüberfunktion unterhalb des Normbereiches liegen. Der Wert der Cholesterinbestimmung ist im ersten Fall entschieden größer als im zweiten Fall. Aber auch bei der Hypothyreose ist die Erhöhung der Werte keineswegs in konstanter Weise anzutreffen, vielleicht nur in etwa 30 bis 50% der Fälle. Ein obligates Symptom ist sie also keinesfalls. Deshalb hat die Cholesterinbestimmung in der Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen auch nur eine unterstützende Bedeutung. Hinzu kommt, daß es noch andere Erkrankungen, wie chronische Unterernährung und Leberinsuffizienz gibt, die von sich aus den Cholesterinspiegel erniedrigen. Werte, die außerhalb des Normalbereiches liegen, sind für sich keinesfalls als pathognomonisch für eine Schilddrüsenerkrankung anzusehen. Mindestens müssen noch andere Faktoren auf die Schilddrüse hinweisen. Findet man aber bei einer Hypothyreose erhöhte Cholesterinwerte, so kann man mit Wahrscheinlichkeit damit rechnen, daß sie bei der Substitutionstherapie auf normale Werte abfallen. Insofern spielt diese Bestimmung für die Einstellung der Hypothyreose mit Schilddrüsenhormon und auch für die Prognose einer gewisse Rolle. Die Erhöhung der Werte bei der Hypothyreose kommt im wesentlichen dadurch zustande, daß die Abbauvorgänge und die Ausscheidung der Lipoide gehemmt sind, während bei der Hyperthyreose das Umgekehrte der Fall ist.

Auch die Gesamtfette des Serums und der Lipoidphosphor können bei der unbehandelten Hypothyreose erhöht sein und bei einer Behandlung absinken (*Bansi* und *Freiwurst*), so daß auch ihre Bestimmung bei der Beurteilung des Erfolges von Bedeutung sein kann. Ganz ähnlich ist es mit der Hyperkarotinämie, die allerdings auch bei Leberschädigungen mit mangelhafter Umbildung

druse nicht besteht obwohl eine kleine diffuse Struma und Augensymptome an eine leichte Hyperthyreose denken lassen In solchen Fallen ist die Radiojod methode der Grundumsatzbestimmung zweifellos uberlegen

Bei der Bestimmung des intrathyreoidalen Jodumsatzes brauchen Jodidauf nahme und Hormonsekretion durchaus nicht immer parallel zu verlaufen So kann bei einer einfachen Hyperplasie der Schilddruse die erstere gesteigert die letztere aber normal sein Ähnliche Diskrepanzen ergeben sich im Verlaufe einer Behand lung mit antithyreoidalen Substanzen die vor allem die Hormonbildung nicht immer aber die Jodidaufnahme herabsetzt

Das gleiche gilt von einer Krankheitsgruppe die man als maskierte Hyper thyreose bezeichnet hat Es handelt sich um monosymptomatische Krankheits bilder bei denen die Tachyarrhythmie des Herzens ganz im Vordergrund steht wahrend die ubrigen Anzeichen der Hyperthyreose zurucktreten Es liegt also eine Thyreokardiopathie vor Der Grundumsatz ist in solchen Fallen entweder normal oder er ist wegen der Herzbeteiligung klinisch nicht sicher zu beurteilen Hier ergibt die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und die Radiojodmethode aber eine einwandfreie Überfunktion Die Diagnose wird durch den Therapieerfolg bestatigt denn eine Radiojodbehandlung oder eine Behandlung mit antithyre oidalen Substanzen laßt gewohnlich die Tachyarrhythmie verschwinden Auf die Bedeutung der Laboratoriumsmethoden bei der Beurteilung des sogenannten Hyper und Hypometabolismus bei dem es zu starken Diskrepanzen zwischen dem Wert des Grundumsatzes und den Werten des Jodstoffwechsels kommen kann wird auf S 240ff naher eingegangen Auch hier zeigt sich also die unter schiedliche Bedeutung der Methoden Eiweißgebundenes Jod und Radiojodtest beziehen sich lediglich auf die Tatigkeit der Schilddruse selbst wahrend im Grundumsatz auch die Antwort der Peripherie zum Ausdruck kommt In der großen Mehrzahl aller Falle verlaufen aber Grundumsatz und Jodmethoden miteinander parallel Ebenso gilt die Regel daß bei klinisch einwandfreiem klarem Befund auch die Laboratoriumsmethoden eindeutige Ergebnisse zeigen wahrend bei klinisch unklaren Befunden auch die Laboratoriumswerte die Neigung haben in den Grenzbereich zwischen normal und pathologisch zu geraten

Die klinisch nicht erfaßte nicht diagnostizierte Hyperthyreose die durch exogene Zufuhr von Schilddrusenhormon hervorgerufen worden ist laßt sich ebenfalls durch Vergleich verschiedener Untersuchungsverfahren gut erkennen Hier steigt bekanntlich der Grundumsatz infolge Erhohung der Kalorienpro duktion auf hyperthyreotische Werte an auch das eiweißgebundene Jod (IBI und BEI) liegt hoch da ja das kunstlich zugefuhrte Schilddrusenhormon im Blut kreist Durch die Hormonzufuhr ist aber die Tatigkeit der Schilddruse selbst via Hypophyse auf ein unternormales Maß gedruckt worden so daß der Radiojod test in der Jodid und Hormonphase erniedrigte Werte anzeigt

Fehlt die Schilddruse ganz z B infolge Aplasie oder totaler Resektion so ist der Radiojodtest uberhaupt nicht zu verwenden Die Lokalisationsdiagnostik zeigt lediglich das Nichtvorhandensein von Schilddrusengewebe an In diesen Fallen hat sich die therapeutische Substitution ganz auf das Verhalten des Grundum satzes und des eiweißgebundenen Jods einzustellen

bestand, ist jetzt ein direkter und detaillierter Einblick nicht nur in die differenzierten Vorgänge in der Schilddrüse selbst, sondern auch in die Umsetzungs- und Abbauprozesse in den Körperzellen möglich. Zwischen Schilddrüse und Peripherie ist das Blut (und der extrazelluläre Flüssigkeitsraum) eingeschaltet, in dem die Analyse die Höhe des Hormonspiegels als Ausdruck eines Fließgleichgewichtes erkennen läßt. Die Fortschritte in der Diagnostik gründen sich also

1. auf der Kenntnis des intrathyreoidalen Hormonumsatzes (Jodid- und Hormonphase, Konversionsquote, Geschwindigkeitsindex usw.),
2. auf der chemischen und radiologischen Analyse der Schilddrüsenhormone im Blut und
3. auf der Kenntnis des Hormonumsatzes in der Peripherie. Mittels besonderer Methoden, die vorderhand allerdings für das Routineverfahren nicht in Frage kommen, ist es möglich, die Menge des täglichen umgesetzten Hormons und die Menge des im intrathyreoidalen Raum verteilten Hormonjods und auf chromatographischem Wege die Hormonzusammensetzung zu erfassen.

Da es im Routineverfahren aber unmöglich ist, in jedem Falle alle Laboratoriumsmöglichkeiten auszuschöpfen, vielmehr die klinische Beurteilung einschließlich der Bewertung der subjektiven Beschwerden nach wie vor im Vordergrund steht, ist in den letzten Jahren oft die Frage erörtert worden, welche der aufgeführten Laboratoriumsmethoden sich am besten zur Ergänzung der klinischen Schilddrüsendiagnostik eignet. Nachdem größere Beobachtungsreihen vorliegen und unsere Kenntnis des Hormonumsatzes sich verfeinert hat, ist man mehr und mehr zu der Überzeugung gekommen, daß diese Fragestellung nicht richtig ist. Durch jede dieser Untersuchungen betrachtet man den Krankheitsvorgang unter einem anderen Gesichtswinkel. Sie ergänzen sich, so daß erst eine geeignete Kombination ein vollständiges Bild ergibt.

Den Wert der einzelnen Methode kann man nur dadurch beurteilen, daß man sie zum klinischen Gesamtbild in Beziehung setzt und den Verlauf der Krankheit, besonders auch ihre therapeutische Beeinflußbarkeit zum Maßstab nimmt. Dabei wird man allerdings finden, daß die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und der in Jodid- und Hormonphase kombinierte Radiojodtest für gewöhnlich der Grundumsatzbestimmung überlegen sind. Während man bei den beiden ersten Verfahren mit einer Treffsicherheit von vielleicht 80–90% rechnen darf, wird man mit der Grundumsatzbestimmung vielleicht nur in 60% der Fälle den richtigen Funktionszustand erkennen. Diese Zahl ist für die Hyperthyreose sicher ungünstig gerechnet; bei der Unterfunktion der Schilddrüse ist die Treffsicherheit des Grundumsatzes noch etwas besser als bei der Überfunktion. Geduld und Sorgfalt bei der technischen Ausführung sind, wie schon erwähnt, von größter Bedeutung. Die Grundumsatzbestimmung hat den sehr großen Vorteil, daß sie beliebig oft, etwa bei der Kontrolle des Therapieerfolges, ohne großen Laboratoriumsaufwand wiederholt werden kann, während die Radiojodverfahren umständlicher und zeitraubender sind. Die größten Fehlermöglichkeiten bei der klinischen Einschätzung bietet die Gruppe der vegetativ Labilen Kranken bei denen eine Randendokrinopathie mit hyperthyreotem Einschlag besteht. Hier liegt der Grundumsatz häufig an der oberen Grenze der Norm oder ist auch bei häufiger sorgfältiger Untersuchung erhöht. Die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und die Radiojodmethode zeigen aber, daß eine Überfunktion der Schild-

drüse nicht besteht obwohl eine kleine diffuse Struma und Augensymptome an eine leichte Hyperthyreose denken lassen In solchen Fällen ist die Radiojodmethode der Grundumsatzbestimmung zweifellos überlegen

Bei der Bestimmung des intrathyreoidalen Jodumsatzes brauchen Jodidaufnahme und Hormonsekretion durchaus nicht immer parallel zu verlaufen So kann bei einer einfachen Hyperplasie der Schilddrüse die erstere gesteigert die letztere aber normal sein Ähnliche Diskrepanzen ergeben sich im Verlaufe einer Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen die vor allem die Hormonbildung nicht immer aber die Jodidaufnahme herabsetzt

Das gleiche gilt von einer Krankheitsgruppe die man als maskierte Hyperthyreose bezeichnet hat Es handelt sich um monosymptomatische Krankheitsbilder bei denen die Tachyarrhythmie des Herzens ganz im Vordergrund steht während die übrigen Anzeichen der Hyperthyreose zurücktreten Es liegt also eine Thyreokardiopathie vor Der Grundumsatz ist in solchen Fällen entweder normal oder er ist wegen der Herzbeteiligung klinisch nicht sicher zu beurteilen Hier ergibt die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und die Radiojodmethode aber eine einwandfreie Überfunktion Die Diagnose wird durch den Therapieerfolg bestätigt denn eine Radiojodbehandlung oder eine Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen läßt gewöhnlich die Tachyarrhythmie verschwinden Auf die Bedeutung der Laboratoriumsmethoden bei der Beurteilung des sogenannten Hyper und Hypometabolismus bei dem es zu starken Diskrepanzen zwischen dem Wert des Grundumsatzes und den Werten des Jodstoffwechsels kommen kann wird auf S 240ff näher eingegangen Auch hier zeigt sich also die unterschiedliche Bedeutung der Methoden Eiweißgebundenes Jod und Radiojodtest beziehen sich lediglich auf die Tätigkeit der Schilddrüse selbst während im Grundumsatz auch die Antwort der Peripherie zum Ausdruck kommt In der großen Mehrzahl aller Fälle verlaufen aber Grundumsatz und Jodmethoden miteinander parallel Ebenso gilt die Regel daß bei klinisch einwandfreiem klarem Befund auch die Laboratoriumsmethoden eindeutige Ergebnisse zeigen während bei klinisch unklaren Befunden auch die Laboratoriumswerte die Neigung haben in den Grenzbereich zwischen normal und pathologisch zu geraten

Die klinisch nicht erfaßte nicht diagnostizierte Hyperthyreose die durch exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormon hervorgerufen worden ist läßt sich ebenfalls durch Vergleich verschiedener Untersuchungsverfahren gut erkennen Hier steigt bekanntlich der Grundumsatz infolge Erhöhung der Kalorienproduktion auf hyperthyreotische Werte an auch das eiweißgebundene Jod (PBI und BEI) liegt hoch da ja das künstlich zugeführte Schilddrüsenhormon im Blut kreist Durch die Hormonzufuhr ist aber die Tätigkeit der Schilddrüse selbst via Hypophyse auf ein unternormales Maß gedrückt worden so daß der Radiojodtest in der Jodid und Hormonphase erniedrigte Werte anzeigt

Fehlt die Schilddrüse ganz z B infolge Aplasie oder totaler Resektion so ist der Radiojodtest überhaupt nicht zu verwenden Die Lokalisationsdiagnostik zeigt lediglich das Nichtvorhandensein von Schilddrüsengewebe an In diesen Fällen hat sich die therapeutische Substitution ganz auf das Verhalten des Grundumsatzes und des eiweißgebundenen Jods einzustellen

Tabelle 2

Krankheitsbezeichnung	Grundumsatz %	Hormonjod im Serum (chem.) PBI u. BEI	Radiojodstoffwechsel: RJ-Aufnahme d. Schilddrüse	Radiojodstoffwechsel: PBI^{131} i. Serum nach 48 Std.	Radiojodstoffwechsel: Konversionsquote %	Werte d. Rubrik 3–5 nach Gabe von Thyreotropin (TSH)	Cholesterin i. Serum	Kreatin-Toleranz	Thyreotropin-Spiegel: im Blut	Thyreotropin-Spiegel: im Urin	Werte d. Rubrik 3–5 nach Gabe von Schilddrüsenhormon
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Normalzustand	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Hyperthyreose	↑	↑	↑	↑	↑	↑ schwach ↑ PBI stark	↔ ↓	↔ ↓	↔	↔	↔
Heißes Adenom	↑	↑	↑ ↔	↑	↑		↔ ↓	↔ ↓			↔
Larvierte Hyperthyreose	↑ ↔	↑	↑	↑	↑						
Hyperthyreosis factitia	↑	↑	↓	↓	↓	↑	↔ ↓	↔ ↓	↓	↓	↔
Maligner Exophthalmus	↑ ↔	↑ ↔	↑ ↔	↑ ↔	↑ ↔	↑ ↔	↔ ↓	↔ ↓	↑	↑	↔ ↓
Vegetative Labilität	↑ ↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓

Status nach subtotaler Resektion einer hyperthyreotischen Struma	↔	↔	↔	↑	↑		↔	↔			
Hyperthyreose mit antithyreoidaler Substanz behandelt	↔	↔	↑ ↔ ↓	↑ ↔	↔		↔	↔			
Myxödem frisch	↓	↓	↓	↓	↓	↔ PBI ↔	↑	↑	↑	↑	↔ I BI ↑
Myxödem lange bestehend	↓	↓	↓	↓	↓	↔ PBI ↔	↑	↑	↓	↓	↔ PBI ↑
Hypophysäres Myxödem	↓	↓	↓	↓	↓	↑ PBI ↑	↔	↔	↓	↓	↔ I BI ↑
Jodmangelstruma	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔			↓
Extrathyreoidale Gr Ums Senkung Hypometabolismus	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Extrathyreoidale Gr Ums Steigerung Hypermetabolismus	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Subakute Thyreoiditis	↑ ↔ ↓	↑ ↔ ↓	↔ ↓	↑ ↔	↑ ↔	↑ ↔	↔	↔	↔	↔	
Chronische Thyreoiditis	↔ ↓	↔ ↓	↔ ↓	↔ ı	↔ ↓	↔	↔ ↓	↔ ↓	↔	↔	

Die Verbindung des Radiojodtestes mit der Thyreotropinbelastung bei der Beurteilung des primaren und hypophysaren Myxodems und ihre hohe differentialdiagnostische Bedeutung werden an anderer Stelle erortert (s S 266)

Die Cholesterinbestimmung und der Kreatintoleranztest weisen nicht die hohe Treffsicherheit der vorgenannten Untersuchungsmethoden auf und haben infolgedessen nur unterstutzende Bedeutung Wahrend sie bei Vorliegen schwerer Krankheitsbilder zutreffende Ergebnisse liefern geben sie in Grenzfallen oft zweifelhafte Resultate Man wird sie aber immer dann anwenden wenn die anderen Methoden nicht verfugbar sind oder aus irgendeinem Grunde versagen Ein hoher Wert kommt ihnen dagegen bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufes nach Einleitung der Therapie zu aber nur dann wenn sich vorher pathologische Werte ergeben haben

Die Dauer des Myxodems kann man in manchen Fallen an der Hohe des Thyreotropinspiegels im Blut und Urin erkennen Bei den frischen Fallen ergeben sich als Ausdruck einer aktiven Gegenregulation der Hypophyse erhohte Werte Bei langer Dauer der Krankheit erlischt dieser Regulationsversuch und die Werte fallen wieder ab In ahnlicher Weise kann der Thyreotropinspiegel kurz nach der Resektion einer Basedowstruma oder nach einer erfolgten Behandlung mit antithyreoidalen Stoffen erhoht sein Das gleiche gilt vom malignen Exophthalmus Jedoch ist der biologische Nachweis des thyreotropen Hormons schwierig und im Routineverfahren vorlaufig nicht moglich

Schließlich sei erwahnt daß man in zweifelhaften Fallen die Diagnose aus dem therapeutischen Versuch stellen kann besonders wenn Laboratoriumsmethoden nicht verfugbar sind Man braucht dann fur die Diagnosestellung nur etwas mehr Zeit Dies gilt besonders fur die Hormonsubstitution des Myxodems aber auch fur die Behandlung der Hyperthyreose mit Merkaptoimidazol evtl auch mit Lugolscher Losung Auch hier kann man in 1—2 Wochen eindrucksvolle Be e rungen mit Gewichtszunahme Abfall der Pulsfrequenz und Rhythmisierung der *Herztatigkeit sehen Doch sind die Moglichkeiten eines Versuches mit* Lugolscher Losung insofern begrenzt als man ihn nur vornehmen wird wenn man den Patienten unter standiger klinischer Aufsicht hat und bereit ist eine Re ektion anzuschließen Der suppressive Effekt von Schilddrusenhormon auf die Radiojodaufnahme der Schilddruse bei euthyreoten Per onen im Gegensatz zum Verhalten der Radiojodaufnahme bei der Hyperthyreose wurde schon erwahnt (s S 144) Auch mit diesem Vorgehen kann man in zweifelhaften Fallen differenzieren

In der Tabelle 2 ist das Verhalten der einzelnen Laboratoriumsmethoden bei den verschiedenen Schilddrusenerkrankungen in einer Übersicht zusammengestellt So wichtig sie im einzelnen sein mogen letzten Endes wird immer die klinische Gesamtbeurteilung ausschlaggebend sein Ein endgultiges Urteil kann man oft erst fallen wenn man eine Zeitlang den Verlauf und die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen beobachtet hat Unbestritten ist der Wert dieser Methoden aber in Grenzfallen bei der Erkennung hyper und hypometabolischer Zustande und bei der exakten Beurteilung des Erfolges wahrend der Behandlung einer Hyper oder Hypothyreose wenn es gilt nicht in die gegensinnige Stoffwechselphase einzutreten

II Die Hyperthyreose

1 Einleitung

Unter Hyperthyreose versteht man einen Zustand bei dem ein Überschuß der Schilddrusenhormone auf die Korperzellen einwirkt sei es daß dieser Über schuß endogen von der Schilddruse produziert oder aber von außen zugefuhrt wird Die Erorterung des im Laufe der letzten Jahrzehnte oft gestellten Problems ob die Hyperthyreose insbesondere ihr Vollbild die Basedowsche Krankheit durch die Abgabe abnorm zusammengesetzter Schilddrusenhormone hervorge rufen werden konne hat gezeigt daß alles fur ein Zuviel der uns bekannten normalen Hormone spricht daß sich aber keine Argumente fur eine qualitative Änderung der Hormone anfuhren lassen* Jedenfalls kann man die meisten Erscheinungen mit einer einfachen Vermehrung der Hormonproduktion erklaren Infolgedessen muß fur uns die quantitative Erfassung des produzierten Schild drusenhormons zur Beurteilung des Grades der Hyperthyreose von großter Bedeutung sein Tatsachlich hat sich ja auch ergeben daß der Spiegel des eiweiß gebundenen Jods im Blut einer der zuverlassigsten Maßstabe fur den Grad der Hyperthyreose darstellt Aus diesem Grunde soll an der Bezeichnung Hyper thyreose festgehalten werden da sie die verschiedenen Stufen der gesteigerten Schilddrusentatigkeit umfaßt wahrend die in Deutschland vielfach gebrauchte Bezeichnung Thyreotoxikose eher an die Produktion eines pathologisch zusam mengesetzten Hormons denken laßt

Wie bei den Hypothyreosen ist es schwer wenn nicht unmoglich die verschie denen Krankheitsbilder die dem hyperthyreotischen Formenkreis angehoren zu klassifizieren Da sich die vorliegende Darstellung aber uberwiegend mit thera peutischen Fragen zu befassen hat kann sie beim Versuch einer Einteilung nur von praktisch klinischen Gesichtspunkten ausgehen Insbesondere hat sich ge zeigt daß eine Klassifizierung nach pathologisch anatomischen Kriterien den Fragen der Therapie nicht gerecht werden kann da sich der fur das therapeutische Handeln so wichtige Gesichtspunkt des Funktionszustandes aus dem pathologisch anatomischen Bild nicht ablesen laßt

---

* Immerhin haben sich in jungster Zeit Anhaltspunkte dafur ergeben daß bei den Hyper thyreosen Verschiebungen im Sekretionsverhaltnis zwischen Thyroxin und Trijodthyronin eintreten (*Klein* Papierchromatographie mit Verwendung von Isotopen) Wahrend bei euthyreoten Personen das quantitative Verhaltnis der beiden Hormone zu verschiedenen Zeiten gleich bleibt ist dies bei Hyperthyreosen anscheinend nicht der Fall Die Sekretions verhaltnisse konnen wechseln ohne daß man bisher eine bestimmte Regel aufweisen konnte Gewisse Beziehungen scheinen sich zur Hohe des intrathyreoidalen Jodumsatzes zu ergeben Ist dieser klein so ist der Trijodthyroninanteil im Blut besonders hoch und umgekehrt Außer dem haben Hyperthyreosen mit einem auffalligen und sonst nicht zu erklarenden normalen (chemisch bestimmten) PBI Spiegel einen relativ hohen Trijodthyroninanteil Dabei kann der Sauerstoffverbrauch besonders niedrig u U sogar normal sein Dies ist verstandlich denn das Trijodthyronin hat eine fluchtigere Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch der Peri pherie als das Thyroxin

Für den Therapeuten ist die Frage ob es sich um eine Hyperthyreose mit diffuser oder knotiger Struma handelt neben vielen anderen Dingen von entscheidender Bedeutung Die folgende Einteilung versucht dem Rechnung zu tragen

Tabelle 3

Einteilung der Hyperthyreosen

1 Hyperthyreose mit diffus vergrößerter Struma
   Augensymptome fehlend oder vorhanden
   Vollbild der Basedowschen Krankheit
   Leichtere und abortive Formen

2 Hyperthyreose mit Knotenstruma
   a) Kleine mehrknotige hyperthyreotische Struma
   b) Große mehrknotige hyperthyreotische Struma
   c) Einknotige Struma
   d) Toxisches heißes Adenom

3 Künstliche Hyperthyreose (Hyperthyreosis factitia)

4 Übergangs und Grenzfälle

Tatsächlich bieten die hyperthyreotischen Knotenstrumen in vielen Punkten Besonderheiten die sich auch im ganzen klinischen Bild und im Verlauf ausprägen Sie sind in Tabelle 4 zusammengestellt Es ist aber fast selbstverständlich daß die aufgeführten Merkmale nur einen Anhalt bieten und daß sich zahlreiche Übergänge zwischen beiden Formen ergeben Die Einteilung in kleine und große mehrknotige und einknotige Strumen hat rein praktisches Interesse im Hinblick auf Therapie und Prognose Natürlich kann es auch wie in jeder anderen Schilddrüse inaktive Knoten inmitten einer hyperthyreoten Struma geben Sie kommen ebenso oft vor wie bei sonst gesunden Personen Sie sind dann nur durch die Isotopenmethode zu erkennen und abzugrenzen Daß der Exophthalmus tatsächlich mehr ein Sytmpom der diffusen hyperthyreotischen Struma als des hyperthyreotischen Knotenkropfes ist ist eine Erfahrungstatsache die *Rice* überdies dadurch belegen konnte daß er bei 10 Patienten mit hyperthyreoten Knotenkropfen im extranodularen Gewebe histologische Anzeichen der Hyperaktivität nachwies

Der Verlauf der Hyperthyreose kann äußerst wechselvoll sein Für unsere Betrachtung ist von Bedeutung daß es wie in Tabelle 4 erwähnt spontane Remissionen gibt unter Umständen sogar mehrere im Laufe eines Lebens zwischen denen zeitweilig das ausgeprägte Bild einer Hyperthyreose zu finden ist Man darf mit Sicherheit annehmen daß manche Erfolge der konservativen und auch der chirurgischen Therapie in Wirklichkeit solchen Remissionen zuzuschreiben sind Darüber hinaus kann sich aus einer echten Hyperthyreose spontan ohne therapeutischen Eingriff ein hypothyreotischer Endzustand entwickeln in dem die Hypersekretion endgültig geschwunden ist und bei anatomisch veränderter Drüse einem Zustand der Unterfunktion Platz gemacht hat Man hat von ausgebrannten Hyperthyreosen oder von Basedowkachexie gesprochen einem Bild

das an die erloschene Akromegalie erinnert bei der die Überschretion des eosino philen Adenoms ebenfalls (z B durch Blutungen oder durch Übergang in inaktive Zellen) unterdruckt und an ihre Stelle eine Unterfunktion des gesamten Vorderlappens getreten ist Diese phasenhafte Verlaufsform ist allerdings nur bei der diffusen

Tabelle 4

Differentialdiagnose der hyperthyreoten Struma

	Hyperthyreose mit diffuser Struma	Hyperthyreose mit knotiger Struma
Lebensalter	fruhere Lebensjahrzehnte	spatere Lebensjahrzehnte (etwa 4 —5)
Beginn	oft abrupt und sturmisch	langsam und unmerklich
Verlauf	manchmal von spontanen Remissionen unterbrochen	gleichmaßige Entwicklung ohne Remissionen
Endzustand	Endzustand der terminalen spontanen Hypothyreose kommt vor	wird nicht beobachtet
Thyreotoxische Krise	kommt vor	wird kaum beobachtet
Augensymptome	in der Regel vorhanden	seltener und weniger ausgesprochen
Lokale Kompressionserscheinungen	selten	ofter
Grundumsatz	erhoht	in geringem Maß erhoht

Struma anzutreffen wahrend die Knotenstruma sich viel gleichmaßiger entwickelt Die Untersuchungen von *Whitesell* und *Black* haben es wahrscheinlich gemacht daß der Funktionszustand der Druse weitgehend von dem Ersatz der aktiv sezernierenden Zellen durch Lymphozyten und fibrotisches Gewebe abhangt Je reichlicher dieses Gewebe aufzufinden ist um so geringer sind die toxischen Erscheinungen (erhohter Grundumsatz Vorhofflimmern usw) und um so großer ist die Neigung zu postoperativem Myxodem Der erfahrene Chirurg laßt deshalb bei der subtotalen Resektion einen etwas großeren Teil der Schilddruse zuruck wenn sie auf Grund ihres makroskopischen Aussehens (graue Farbe) an eine reichliche Lymphozyteninfiltration denken laßt Im Zustand der terminalen Erschopfung findet sich nach *Graham* reichlich fibrotisches Gewebe neben typischen degenerativen Veranderungen an den noch sezernierenden Zellen

In der Tabelle 3 ist unter den Knotenstrumen auch das toxische Adenom (das hot adenoma der amerikanischen Literatur) angegeben Man versteht darunter ein aktiv hypersekretorisches Adenom in einem umgebenden euthyreoten Schilddrusengewebe Die naheren Umstande sind erst durch die Lokalisationsdiagnostik mittels Jodisotopen uberhaupt erkennbar geworden Es ist mit einem

aktiven eosinophilen oder basophilen Adenom der Hypophyse zu vergleichen Doch hat sich herausgestellt daß dieses toxische Adenom der Schilddruse ein seltenes *Vorkommnis ist Viel haufiger ist das Umgekehrte zu finden daß namlich* blande Adenome in ein hypersekretorisches Gewebe eingebettet sind

Einer besonderen Erwahnung bedurfen die Rand Endokrinopathien *Bansis* Zustande von vegetativ nervoser Übererregbarkeit bei denen man gewisse hyper thyreotische Zuge feststellen kann ohne daß diese aber das Wesen der Erkrankung ausmachen Die differentialdiagnostische Abgrenzung ist deshalb so besonders wichtig weil die eingreifenden und so uberaus wirksamen Maßnahmen die uns zur Verfugung stehen wie die Behandlung mit Radiojod antithyreoidalen Substanzen und Resektion in solchen Fallen nicht indiziert sind und auch keine Erfolge zeitigen diese Behandlungsmethoden also nur in Mißkredit bringen *Bansi* betont die verschiedene psychische Grundhaltung zur Krankheit Wahrend der vegetativ erregbare Neurotiker die mannigfachen nervosen Symptome als etwas zu seiner eigenen Personlichkeit Gehoriges ansieht empfindet der Hyperthyreo tiker sein Umgetrieben und Gehetztsein als etwas Fremdes ihn von außen Anfallendes Ihm fehlt das Wehleidige und Klagsame er neigt eher zur Dissi mulation und halt an seiner Arbeit trotz schwindender Kraft noch erstaunlich lange fest Zur objektiven Differenzierung haben die modernen Methoden des Radiojodtestes und der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods viel beigetragen Sie haben in einzelnen Fallen in denen die klinischen Differenzierungsmoglich keiten versagten und die Grundumsatzbestimmung Grenzwerte ergab die echte hyperthyreotische Basis erkennen lassen

Fur den Behandlungsplan einer Hyperthyreose ware es von großter Bedeutung etwas uber die Ätiologie der Erkrankung im einzelnen Falle zu wissen Leider muß man hier gestehen daß wir uns noch vollig im dunkeln bewegen Wir ver muten wohl daß eine bestimmte schwer zu erfassende Grundveranlagung bei labilem endokrinem System die Voraussetzung fur das Entstehen einer Hyper thyreose ist Wir kennen ferner eine große Anzahl von auslosenden Faktoren die dieses *Geschehen in Gang setzen Das eigentliche Wesen der Hyperthyreose* ist aber noch nicht erkannt nur bei zwei Untergruppen namlich der kunstlich durch Schilddrusenhormonzufuhr erzeugten Hyperthyreose (der sogenannten Hyperthyreosis factitia) und beim sogenannten heißen Adenom der Schilddrusen *sind die Zusammenhange klar Der seit Sauerbruch* soviel diskutierte Schreck Basedow hat durch die Versuche von *Eickhoff* dem es gelang beim Wildkaninchen durch Frettchenjagd eine Basedowkrankheit zu erzeugen wieder sehr an Inter esse gewonnen Man kann in der Tat bei manchen Hyperthyreotikern ein psy chisches Trauma im Beginn der Erkrankung feststellen Es fragt sich nur ob es mehr als den Funken bedeutet der das Pulverfaß zur Explosion bringt Auch ist zu erwagen ob nicht bei bereits bestehender latenter Hyperthyreose mit ihrer psychischen Labilitat die innere Verarbeitung eines Traumas in abnormer Weise verlauft so daß die psychische Auslosung nur vorgetauscht der Kausalzusammen hang in Wirklichkeit aber umgekehrt ist Die Kriegsereignisse besonders die schweren psychischen Belastungen der Zivilbevolkerung durch den Luftkrieg

haben die Schreckheorie nicht bestätigen können. Es ist mehrfach darauf hingewiesen worden, daß die Zahl der Neuerkrankungen in dieser Zeit zurückgegangen und nicht angestiegen ist, so in Deutschland, Frankreich, Belgien und Finnland. Die knappe Ernährung mag hier einen dämpfenden Einfluß ausgeübt haben, da in Dänemark, wo die Ernährungssituation günstiger war, ein Ansteigen verzeichnet wurde, das allerdings schon vor dem Kriege eingesetzt hatte. Der Ernährungsfaktor scheint aber wohl insofern eine Rolle zu spielen, als reichliche Ernährung das Zustandekommen der Krankheit begünstigt. In diesem Sinne läßt sich das Ansteigen der Erkrankungszahlen in der Wiederauffütterungsphase nach 1948 verwerten.

Sheets, später *Perloff* haben auf einige Fälle hingewiesen, bei denen sich eine Hyperthyreose während oder unmittelbar nach einer akuten Thyreoiditis entwickelte. Die Zusammenhänge sind noch ganz unklar. Am ehesten ist daran zu denken, daß der hyperthyreotische Prozeß aus lokalen, in der Schilddrüse gelegenen Gründen in Gang kommt. Andere Autoren haben die Vermutung ausgesprochen, daß dem Ausbruch der Hyperthyreose eine Phase der Unterfunktion vorausgehe.

Einer besonderen Erörterung bedarf die Frage nach der hypothalamischen Genese der Erkrankung. Hyperthyreosen, die nach Enzephalitis und nach akuten und chronischen CO-Vergiftungen in Erscheinung traten, legen einen Zusammenhang mit pathologischen Zwischenhirnvorgängen nahe. Indessen ist es auch hier fraglich, ob die festgestellten hypothalamischen Läsionen nicht nur die Rolle des auslösenden Faktors spielen. Beweise für einen tieferen Zusammenhang liegen nicht vor. Es fehlt auch noch an der sicheren Kenntnis der anatomischen und physiologischen Zusammenhänge.

Bisher ergaben sich im Tierversuch nur unsichere Möglichkeiten, die Hormonproduktion der Schilddrüse vom Hypothalamus her herabzusetzen. Eine Steigerung der Schilddrüsenfunktion durch Eingriffe am Hypothalamus ist bisher überhaupt nicht bekannt. Erfahrungen an Hirn-, insbesondere Hypothalamusverletzten während des Krieges (*Sack*, *Wedler*) ergaben ebenfalls keinen Hinweis für derartige Zusammenhänge. Jedenfalls können wir der Anschauung von *Mc Gavack*, bei der Hyperthyreose stehe die Hypophyse unter einer fortgesetzten Stimulierung durch den Hypothalamus, wobei es zu einer anhaltend vermehrten Abgabe des thyreotropen Hormons komme, nicht beipflichten. Einmal ist die vermehrte Reizabgabe des Hypothalamus bei bestehender Hyperthyreose nichts weiter als eine Annahme, die nicht bewiesen ist. Zweitens wissen wir aber mit Sicherheit, daß die Hyperthyreose einschließlich des Vollbildes der Basedowschen Krankheit ihren Ursprung nicht in einer Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens hat. Diese Vorstellung liegt zwar nahe, weil man mit dem thyreotropen Hormon im Experiment einen Zustand erzeugen kann, der weitgehend Ähnlichkeit mit der Basedowschen Krankheit des Menschen hat (Vergrößerung der Schilddrüse, vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenhormon, Gewichtsverlust, Augensymptome, Anstieg des Grundumsatzes usw.). Einen erhöhten Gehalt des Serums an thyreotropem Hormon kann man bei der menschlichen Hyperthyreose aber nicht feststellen. Immerhin könnte dies durch eine besonders schnelle Inaktivierung

aktiven eosinophilen oder basophilen Adenom der Hypophyse zu vergleichen Doch hat sich herausgestellt daß dieses toxische Adenom der Schilddrüse ein seltenes Vorkommnis ist Viel häufiger ist das Umgekehrte zu finden daß nämlich blande Adenome in ein hypersekretorisches Gewebe eingebettet sind

Einer besonderen Erwähnung bedürfen die Randendokrinopathien *Bansis* Zustände von vegetativ nervöser Übererregbarkeit bei denen man gewisse hyperthyreotische Züge feststellen kann ohne daß diese aber das Wesen der Erkrankung ausmachen Die differentialdiagnostische Abgrenzung ist deshalb so besonders wichtig weil die eingreifenden und so überaus wirksamen Maßnahmen die uns zur Verfügung stehen wie die Behandlung mit Radiojod antithyreoidalen Substanzen und Resektion in solchen Fällen nicht indiziert sind und auch keine Erfolge zeitigen diese Behandlungsmethoden also nur in Mißkredit bringen *Bansi* betont die verschiedene psychische Grundhaltung zur Krankheit Während der vegetativ erregbare Neurotiker die mannigfachen nervösen Symptome als etwas zu seiner eigenen Persönlichkeit Gehöriges ansieht empfindet der Hyperthyreotiker sein Umgetriebensein und Gehetztsein als etwas Fremdes ihn von außen Anfallendes Ihm fehlt das Wehleidige und Klagsame er neigt eher zur Dissimulation und hält an seiner Arbeit trotz schwindender Kraft noch erstaunlich lange fest Zur objektiven Differenzierung haben die modernen Methoden des Radiojodtestes und der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods viel beigetragen Sie haben in einzelnen Fällen in denen die klinischen Differenzierungsmöglichkeiten versagten und die Grundumsatzbestimmung Grenzwerte ergab die echte hyperthyreotische Basis erkennen lassen

Für den Behandlungsplan einer Hyperthyreose wäre es von größter Bedeutung etwas über die Ätiologie der Erkrankung im einzelnen Falle zu wissen Leider muß man hier gestehen daß wir uns noch völlig im dunkeln bewegen Wir vermuten wohl daß eine bestimmte schwer zu erfassende Grundveranlagung bei labilem endokrinem System die Voraussetzung für das Entstehen einer Hyperthyreose ist Wir kennen ferner eine große Anzahl von auslösenden Faktoren die dieses Geschehen in Gang setzen Das eigentliche Wesen der Hyperthyreose ist aber noch nicht erkannt nur bei zwei Untergruppen nämlich der künstlich durch Schilddrüsenhormonzufuhr erzeugten Hyperthyreose (der sogenannten Hyperthyreosis factitia) und beim sogenannten heißen Adenom der Schilddrüsen sind die Zusammenhänge klar Der seit *Sauerbruch* soviel diskutierte Schreck-Basedow hat durch die Versuche von *Eickhoff* dem es gelang beim Wildkaninchen durch Frettchenjagd eine Basedowkrankheit zu erzeugen wieder sehr an Interesse gewonnen Man kann in der Tat bei manchen Hyperthyreotikern ein psychisches Trauma im Beginn der Erkrankung feststellen Es fragt sich nur ob es mehr als den Funken bedeutet der das Pulverfaß zur Explosion bringt Auch ist zu erwägen ob nicht bei bereits bestehender latenter Hyperthyreose mit ihrer psychischen Labilität die innere Verarbeitung eines Traumas in abnormer Weise verläuft so daß die psychische Auslösung nur vorgetäuscht der Kausalzusammenhang in Wirklichkeit aber umgekehrt ist Die Kriegsereignisse besonders die schweren psychischen Belastungen der Zivilbevölkerung durch den Luftkrieg

2 Hinweise zur Symptomatik

Es kann hier nicht der Ort sein auf die vielfaltige Symptomatologie der Hyper thyreosen im einzelnen einzugehen Einen allgemeinen Überblick verschafft eine Tabelle (Williams) die die Haufigkeit der subjektiven und objektiven Krank heitszeichen darstellt (Tab I/3)

Subjektive Symptome	%
Allgemeine Nervosität	99
Hyperhidrose	91
Wärmeintoleranz	89
Herzklopfen	89
Mudigkeit	88
Gewichtsverlust	85
Tachykardie	82
Dyspnoe	75
Allgemeine Korperschwäche	70
Heißhunger	65
Augenbeschwerden	54
Durchfall	23
Appetitlosigkeit	9
Obstipation	4
Gewichtszunahme	2

Objektive Symptome	
Tachykardie ca	100
Vergroßerung der Schilddruse ca	100
Hautveranderungen	97
Tremor	97
Gewichtsverlust	85
Geräusche uber der Schilddrüse	77
Augensymptome	71
Beinödeme	35
Thyreokardiopathie	15
Vorhofflimmern	10

Typische Hyperthyreosen sind leicht zu erkennen Um so schwieriger ist aber unter Umständen die Diagnose bei larvierten Formen Deshalb soll auf einige wichtige Symptome besonders hingewiesen werden

Neben allgemeiner Unruhe Herzklopfen und schneller Ermudbarkeit gehort die Überempfindlichkeit gegenuber Warme nach der in jedem Fall gefragt werden muß zu den konstanten und sehr charakteristischen Symptomen Sie ist genau so konstant vorhanden wie die Kalteintoleranz beim Myxodem Kalte Hande und Fuße sprechen sehr gegen das Vorliegen einer Schilddrusenuberfunktion Vor allem beobachtet man keinen Wechsel zwischen Kalte und Warme wie bei vegetativ labilen Personen Heißhunger kombiniert mit Gewichtsverlust ist ein Kardinalsymptom der Hyperthyreose Jedoch sind nicht alle Hyperthyreotiker abgemagert Fettsucht kommt in etwa 4% aller Falle vor allerdings nur solange der Appetit gut ist Verschlechtert sich der Appetit oder kommt es im Verlauf der Krankheit sogar zu einer Anorexie so geht damit eine schnelle Verschlechterung des allgemeinen Zustandes und eine Gewichtsabnahme einher Die Anorexie kann sogar den Endzustand die Basedow Kachexie einleiten Eine Gewichtsabnahme kann auch durch das Auftreten von Durchfallen verursacht werden nachdem das Gewicht lange Zeit konstant war Verbindet sich eine Verschlechterung der Nahrungsaufnahme mit Muskelschwache Apathie und myxodematosen Ver anderungen an der Haut so kann die Differentialdiagnose gegenuber der Hypo thyreose auf den ersten Blick schwierig sein *Zondek* spricht von einer gemischten Hyperthyreose , die hyperthyreotische und hypothyreotische Anzeichen gemein sam aufweist In solchen schwierigen Fallen in denen auch die Grundumsatz und die Cholesterinbestimmung im Stich lassen kann man durch die Bestimmung des

des thyreotropen Hormons in der hypersekretorischen Schilddrüse zu erklären sein In der Tat hat man nachweisen können daß das thyreotrope Hormon im Gewebe der Kaninchenschilddrüse bei seiner Einwirkung inaktiviert wird (*Lawson* und Mitarbeiter) *Werner* und Mitarbeiter konnten jedoch zeigen daß bei der menschlichen Hyperthyreose keine vermehrte Produktion von thyreotropem Hormon vorliegt da sie durch die Zufuhr einer kleinen Menge thyreotropen Hormons einen deutlichen Anstieg des Radiojods im Blut erzielen konnten was völlig unverständlich wäre wenn vorher schon reichlich endogen gebildetes thyreotropes Hormon zur Verfügung gestanden hätte Die kleine Menge exogenen thyreotropen Hormons wäre vielmehr in der großen schon vorhandenen verdünnt und somit unwirksam geworden Umgekehrt konnten sie mit einer großen Menge Thyroxin die Radiojodaufnahme der hyperthyreoten Schilddrüse nicht hemmen was beim Gesunden durch Bremsung der Hypophyse möglich ist und beim Hyperthyreotiker zu erwarten wäre wenn die Überaktivität der Schilddrüse hypophysären Ursprungs wäre Die fehlende Bremsung der Radiojodaufnahme durch Thyreoidin bei der Hyperthyreose kann man geradezu als Diagnostikum für diese Krankheit verwenden (s S 144) Dies alles spricht sehr dafür daß die letzte Ursache der Hyperthyreose entweder in der Schilddrüse selbst liegt oder daß ein anderer höherer Mechanismus wirksam wird den wir aber noch nicht fassen können Man kann sogar sagen daß die gewöhnlichen humoralen Bindungen die die Schilddrüse mit der Hypophyse verknüpfen im Falle der Hyperthyreose unterbrochen sind und daß die Schilddrüse vielmehr aus diesen Bindungen herausgenommen ist Gerade diese Überlegungen zeigen klar wie wenig uns im Grunde über das wahre Wesen der Hyperthyreose bekannt ist

Wir kennen noch einen weiteren Mechanismus der in manchen Fällen zur Entstehung einer Hyperthyreose Veranlassung gibt Das ist die Verabfolgung größerer Jodmengen Eine solche Jodmedikation steht nicht selten im Anfang einer Basedowschen Krankheit Bei der Erhebung der Vorgeschichte ist deshalb besonders darauf zu achten Dabei kann es sich keinesfalls um die geringen Jodmengen handeln die bei der Vollsalzprophylaxe des endemischen Kropfes zugeführt werden Diese Mengen liegen in jedem Fall innerhalb der physiologischen Dosen des täglichen Bedarfs etwa bei 30—40 γ während sich die normale Jodzufuhr in der Nahrung bei etwa 150—200 γ/Tag bewegt Schädlich können Jodmengen erst werden wenn sie in der Größenordnung von mindestens 0 5 mg pro Tag liegen In den letzten Jahrzehnten hat sich die Erkenntnis daß man von der Dauerbehandlung der Hyperthyreose mit Jod keinen Erfolg höchstens einen Schaden erwarten kann weitgehend durchgesetzt Trotzdem findet man unter den praktischen Ärzten noch vielfach Anhänger der Jodtherapie In den USA ist sie noch weit verbreitet Für die Entstehung einer Hyperthyreose scheint auch die Jodzufuhr in Expektorantien bei der Lues und Arteriosklerosebehandlung bei der Verabfolgung von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln bei Jodanstrichen auf der Haut usw gelegentlich gefährlich zu sein Auch die Einatmung von Joddämpfen kann einen auslösenden Faktor darstellen Der Entstehungsmechanismus der Hyperthyreose ist in solchen Fällen der gleiche wie beim Auftreten eines Jodbasedows nach allzu ausgiebigem präoperativem Plummern

2 Hinweise zur Symptomatik

Es kann hier nicht der Ort sein auf die vielfältige Symptomatologie der Hyper thyreosen im einzelnen einzugehen Einen allgemeinen Überblick verschafft eine Tabelle (**Williams**) die die Häufigkeit der subjektiven und objektiven Krank heitszeichen darstellt (Tab I/3)

Subjektive Symptome	%
Allgemeine Nervosität	99
Hyperhidrose	91
Wärmeintoleranz	89
Herzklopfen	89
Müdigkeit	88
Gewichtsverlust	85
Tachykardie	82
Dyspnoe	75
Allgemeine Körperschwäche	70
Heißhunger	65
Augenbeschwerden	54
Durchfall	23
Appetitlosigkeit	9
Obstipation	4
Gewichtszunahme	2

Objektive Symptome	%
Tachykardie ca	100
Vergrößerung der Schilddrüse ca	100
Hautveränderungen	97
Tremor	97
Gewichtsverlust	85
Geräusche über der Schilddrüse	77
Augensymptome	71
Beinödeme	35
Thyreokardiopathie	15
Vorhofflimmern	10

Typische Hyperthyreosen sind leicht zu erkennen Um so schwieriger ist aber unter Umständen die Diagnose bei larvierten Formen Deshalb soll auf einige wichtige Symptome besonders hingewiesen werden

Neben allgemeiner Unruhe Herzklopfen und schneller Ermüdbarkeit gehört die Überempfindlichkeit gegenüber Wärme nach der in jedem Fall gefragt werden muß zu den konstanten und sehr charakteristischen Symptomen Sie ist genau so konstant vorhanden wie die Kälteintoleranz beim Myxödem Kalte Hände und Füße sprechen sehr gegen das Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion Vor allem beobachtet man keinen Wechsel zwischen Kälte und Wärme wie bei vegetativ labilen Personen Heißhunger kombiniert mit Gewichtsverlust ist ein Kardinalsymptom der Hyperthyreose Jedoch sind nicht alle Hyperthyreotiker abgemagert Fettsucht kommt in etwa 4% aller Fälle vor allerdings nur solange der Appetit gut ist Verschlechtert sich der Appetit oder kommt es im Verlauf der Krankheit sogar zu einer Anorexie so geht damit eine schnelle Verschlechterung des allgemeinen Zustandes und eine Gewichtsabnahme einher Die Anorexie kann sogar den Endzustand die Basedow Kachexie einleiten Eine Gewichtsabnahme kann auch durch das Auftreten von Durchfällen verursacht werden nachdem das Gewicht lange Zeit konstant war Verbindet sich eine Verschlechterung der Nahrungsaufnahme mit Muskelschwäche Apathie und myxödematösen Ver änderungen an der Haut so kann die Differentialdiagnose gegenüber der Hypo thyreose auf den ersten Blick schwierig sein *Zondek* spricht von einer gemischten Hyperthyreose die hyperthyreotische und hypothyreotische Anzeichen gemein sam aufweist In solchen schwierigen Fällen in denen auch die Grundumsatz und die Cholesterinbestimmung im Stich lassen kann man durch die Bestimmung des

eiweißgebundenen Jods und den Zweiphasen Radiojodtest Klarheit verschaffen Durch eine genaue Untersuchung des Jodumsatzes in der Peripherie ist eine Jodfehlverwertung auszuschließen

Herzklopfen und allgemeine nervöse Unruhe sind bei der echten Hyperthyreose in bemerkenswerter Weise konstant und gleichmäßig zu beobachten während die Pulsfrequenz bei der bloßen Labilität des vegetativen Systems in bekannter Weise in einer Phase der Entspannung oder während des Schlafes absinkt und die Unruhe nachläßt Zum letzteren Syndrom gehört nach *Parade* auch die respiratorische Arrhythmie die man bei der echten Basedowschen Krankheit nicht findet

Die Augensymptome sind ein sehr konstantes Anzeichen der Hyperthyreose Die Intensität ihrer Ausbildung geht aber keineswegs parallel zur Schwere der Erkrankung Bei der diffusen Struma sind sie weit häufiger als bei der knotigen Sie können einseitig ausgebildet sein Nach erfolgreicher Behandlung der Hyperthyreose ist es die Regel daß sie zurückgehen sie können aber auch bestehen bleiben und sich sogar verschlimmern so daß sie manchmal als Residuum einer abgelaufenen hyperthyreoten Phase zurückbleiben Dies letztere ist der Fall wenn es sich nicht nur um eine Lidretraktion und einen Lagophthalmus sondern um *einen echten Exophthalmus also eine Vorverlagerung der Augen handelt* (siehe unter maligner Exophthalmus I) Eine Verschlimmerung ist besonders dann zu erwarten wenn der hyperthyreote Zustand schnell und abrupt beendet wird Man muß im Auge behalten daß man einen Exophthalmus auch bei anderen Krankheiten z B bei erhöhtem Hirndruck und Hypertension beobachten kann Bei einseitigem Exophthalmus ist auch an einen Orbitaltumor zu denken

Von den Lokalzeichen über der Schilddrüse ist ein fühlbares Schwirren und ein Geräusch für die Diagnose der Überfunktion besonders wertvoll Das letztere ist öfter festzustellen als das erstere Es hat einen hohen diagnostischen Wert wenn es über dem oberen Schilddrüsenpol zu hören ist und sich sowohl über die Systole wie die Diastole erstreckt insbesondere bei der Beurteilung des Therapieerfolges

3 *Verwendung von Jod bei der Behandlung der Hyperthyreose*

Wir erwähnten schon daß man in zweifelhaften Fällen von Hyperthyreose die Jodverabreichung in Form von Lugolscher Lösung zu diagnostischen Zwecken verwenden kann Die Wirkung tritt mit hoher Konstanz ein und erstreckt sich fast immer auf alle Krankheitszeichen Unruhe Hitzegefühl Tachykardie und Tremor schwinden in eindrucksvoller Weise Das Gewicht steigt an Der Grundumsatz *fällt gesetzmäßig zur Norm ab (etwa um 3—4% täglich) und erreicht* das überhaupt erzielbare Minimum im Laufe von 10—14 Tagen Diese Besserung läßt sich auch mit anderen Laboratoriumsmethoden feststellen So steigt z B das Cholesterin an während das an Eiweiß gebundene Hormonjod im engeren Sinne (BEI) im Blut abfällt Die Wirkung ist jedoch nicht von Dauer Nach Absetzen der Jodtherapie treten die früheren Erscheinungen im Verlaufe von 2—3 Wochen wieder ein in manchen Fällen auch schon vorher Die Zahl der Kranken die über

haupt nicht anspricht ist allerdings gering Da aber auch Verschlimmerungen nach Beendigung des Versuches beobachtet werden hat man diesen diagnostischen Versuch ganz zugunsten des Versuches mit Methylmerkaptoimidazol verlassen

Demgegenuber ist die Dauerbehandlung der Schilddrusenerkrankungen mit Jod die ja ein uralter Bestandteil der Volksmedizin ist ganz anders zu beurteilen So gut die Wirkung bei der Behandlung des endemischen Kropfes (hier mit kleinsten Dosen die nur Bruchteile eines mg betragen!) sein kann so wenig uberzeugend ja gefährlich ist sie bei der Hyperthyreose Trotzdem wird sie von Zeit zu Zeit immer wieder empfohlen besonders seit die *Plummer*sche Entdeckung der praoperativen Jodtherapie die Vorzuge einer kurzdauernden Jodbehandlung erkennen ließ In den USA wird sie auch heute noch viel angewandt Auf die Dauer vermag diese Therapie weder mit großen noch mit kleinen Dosen etwas zu leisten Nicht nur daß die Symptome der Hyperthyreose nach einiger Zeit wiederkehren es kann vielmehr zu einer Verschlimmerung und zu dem gefurchteten Umschlag zum Jodbasedow mit dem Abgleiten in die thyreotoxische Krise kommen Unter 42 Patienten mit einer Schilddrusenuberfunktion sah *Lange* 24mal eine eindeutige Verschlechterung nach fluchtiger Besserung Aus diesem Grunde ist auch die praoperative Jodvorbereitung stets von gewissen Gefahren begleitet gewesen die eine besonders genaue Überwachung des Kranken in dieser Phase notwendig machen wobei es gilt den richtigen Zeitpunkt zur Operation nicht zu versaumen Unter Umstanden kommt die Katastrophe aber ganz uberraschend Deshalb stellt die kombinierte Vorbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen und Jod einen so bedeutenden Fortschritt dar Regionale und geographische Unterschiede welche die verschiedene Art des Ansprechens bedingen spielen gerade hier eine große Rolle So ist es auffallig daß in den USA (trotz relativ haufiger Jodmedikation) ebenso wie in Suddeutschland und Österreich der kritische Umschlag selten ist wahrend er uns in Nord und Westdeutschland durchaus gelaufig ist

Wahrend dieser Jodbehandlung erfahrt die Schilddruse eine charakteristische anatomische Umwandlung Die Druse wird kleiner und fester in der Konsistenz Dabei kommt es zu einer vermehrten Speicherung von Kolloid Das histologische Bild der Epithelien nahert sich dem einer ruhenden Druse

Wenn auch die Abgabe des Schilddrusenhormons durch die Jodabgabe gebremst wird so wird das bereits im Blut vorhandene Hormon durch das Jod in keiner Weise beeinflußt Exogen zugefuhrtes Schilddrusenhormon wird nicht neutralisiert oder unwirksam gemacht sondern behalt seine volle Wirkung

Die anfangliche Besserung der klinischen Symptome und der Abfall des Grundumsatzes hat viel Ähnlichkeit mit den Folgen des Hormonentzuges nach kunstlich herbeigefuhrter Hyperthyreose sowie auch mit dem Abfall der Grundumsatzwerte und dem Ruckgang des gesamten klinischen Bildes nach Hormonentzug bei der vorher substituierten Hypothyreose Einen ganz ahnlichen Kurvenverlauf findet man auch nach subtotaler Schilddrusenresektion *Starr Segall* und *Means* haben daraus mit Recht den Schluß gezogen daß unter der Jodwirkung die Abgabe des Schilddrusenhormons aus der Druse absinkt oder aufhort daß

aber das bereits im Blut und Gewebe vorhandene Hormon in seiner Wirkun
nicht beeinträchtigt wird

Der Mechanismus der Jodwirkung ist im pharmakologischen Abschnitt S 8
erörtert

Dosierung

Thompson hat sehr genaue Untersuchungen über die minimale und optimal
Dosierung angestellt Dabei zeigte sich daß die ursprünglich von *Plummer* in
Jahre 1923 angegebene Dosis weit über derjenigen liegt mit der man bereit
einen kompletten Effekt erzielen kann Diese letztere liegt bei 6 mg Jod täglich
Dies entspricht 4—5 Tropfen der deutschen und etwa einem Tropfen der ameri
kanischen Lugollösung Durch Erhöhung der Dosis kann man den Effekt nich
verbessern Unterhalb dieser Dosis ist die Wirkung aber unzureichend Bis zu
einem gewissen Grade hängt die Dosis auch von der Größe der Struma ab insofern
als große Strumen auch einer höheren Jodmenge zur Erzielung eines ausreichender
Effektes bedürfen Mit höheren Gaben als 6 mg täglich läßt sich nicht mehr
erreichen In der Praxis der präoperativen Vorbereitung ist es noch immer üblich
weit höhere Dosen zu verwenden Ein Vergleich mit der zur Kropfprophylaxe
notwendigen Dosis von etwa 0 1 mg zeigt daß die therapeutische Dosis das
60fache beträgt ein weiterer Hinweis darauf daß der Wirkungsmechanismus
ein ganz anderer sein muß

Die Form der Darreichung ist nicht von Bedeutung Intravenös gegeben wirkt
das Jod ebenso gut wie oral Die Wirkungsweise ist auch nicht von der chemischen
Bindung abhängig Wesentlich ist nur der Jodgehalt gleichgültig ob es sich um
Lugolsche Lösung Kaliumjodid Endojodin oder *Dijodtyrosin* handelt Einen
Überblick über den Jodgehalt der verschiedenen Anwendungsformen gibt die
Tabelle 5 im pharmakologischen Abschnitt S 82

4 Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen

Bis zum Jahre 1943 stand als einzige wirksame erprobte Behandlung einer ausgeprägten Hyperthyreose die subtotale Schilddrüsenresektion zur Verfügung Von der Röntgenbestrahlung die in ihrer Wirkung immer unsicher war wollen wir hier absehen Die erste Arbeit über die Radiojodbehandlung war eben erst im Jahr zuvor erschienen (*Hertz* und *Roberts* 1942) 1943 veröffentlichte *Astwood* mit seinen Mitarbeitern seine Arbeiten über die Wirksamkeit antithyreoidaler Substanzen und führte sie im gleichen Jahr mit einer weiteren Arbeit in die Therapie der Hyperthyreose ein Man erkannte bald daß es mit großer Sicherheit gelingt die Anzeichen der Überfunktion bei der echten Hyperthyreose zum Verschwinden zu bringen Inzwischen ist bereits eine kaum zu übersehende Literatur über diese wichtige Behandlungsmethode erschienen Zuerst standen die toxischen Nebenerscheinungen naturgemäß im Vordergrund des Interesses Jetzt nachdem man die Erfahrungen eines größeren Zeitraume überblickt handelt es sich im wesentlichen um die Abgrenzung der Indikation gegenüber

den beiden anderen konkurrierenden Behandlungsmethoden der Thyreoidektomie und der Radiojodbehandlung

Da wir die Ursache der Hyperthyreose von seltenen Ausnahmen abgesehen nicht kennen und wir somit keine ätiologische Therapie treiben können muß das Ziel der Behandlung sein die Überfunktion der Schilddrüse und ihre Folgen zunächst zu beseitigen was fast immer rasch und sicher gelingt um durch eine Dauermedikation mit herabgesetzter Dosis diesen Zustand womöglich zu erhalten Dies letztere ist schon wesentlich schwieriger aber zweifellos in einem gewissen Prozentsatz der Fälle möglich

a) Wahl der antithyreoidalen Substanz

Wie im pharmakologischen Abschnitt (S 94ff) dargelegt steht zur Behandlung eine ganze Reihe wirksamer Substanzen zur Verfügung die alle die Schilddrüsenfunktion herabsetzen gleichzeitig aber auch die Neigung haben die Schilddrüse hyperplastisch zu vergrößern wenn sie im Übermaß gegeben werden Zwei Gruppen antithyreoidaler Stoffe haben klinische Bedeutung Die eine (Rhodanid Kaliumperchlorat) hemmt den Eintritt von Jod in die Schilddrüsenzelle während die andere (Thioharnstoff mit seinen Verwandten) die Hormonsynthese verhindert In beiden Fällen erfolgt die Vergrößerung der Schilddrüse durch den Kompensationsversuch des Hypophysenvorderlappens sobald die Schilddrüse in den hypothyreotischen Funktionsbereich eintritt (bei hypophysenlosen Tieren bleibt die Kropfbildung aus!) Im ersten Falle ist sie durch Angebot reichlicher Jodmengen im zweiten Falle nur durch Zufuhr des Schilddrüsenhormons selbst zu unterdrücken

Eine Übersicht über die relative Wirksamkeit einiger gebräuchlicher Stoffe ist in Tabelle 5 gegeben wobei die Wirksamkeit von Thiouracil als Bezugsbasis (= 1) benutzt wurde

Tabelle 5

Relative Wirksamkeit einiger antithyreoidaler Substanzen

Präparat	Therapeutische Aktivität etwa	Tagesdosis in mg		Toxische Nebenwirkungen
		Initial	Dauer	
Thiouracil	1 0	400—600	50— 00	12
Methylthiouracil	1 5	200—400	25—200	8
Propylthiouracil	1 5	150—400	25—150	4
Jodthiouracil	1 0	300—400	50—200	5
Merkaptoimidazol	*5*	*80*	*20—40*	*6*
Methylmerkaptoimidazol	30	20—80	2—20	2—4
Carbathoxy Mercazol	30	15—60	10—20	2—4
Dimethylolmerkaptobenzimidazol		250	25—75	

Bei der Wahl des Präparates sind 4 Faktoren zu berücksichtigen 1 die Stärke der Wirkung 2 die Schnelligkeit des Eintrittes der Wirkung 3 die Zuverlässigkeit und 4 die Häufigkeit unerwünschter Nebeneffekte

Die zunächst verwendeten Stoffe, den Thioharnstoff und das Thiouracil, hat man in den darauffolgenden Jahren wegen ihrer unangenehmen Nebenwirkungen wieder verlassen. Das Thiouracil ist sehr eingehend untersucht worden, daher auch seine Verwendung als Standardsubstanz in der Tabelle 5. Die tägliche Dosis, mit der man regelmäßig eben eine Hypothyreose erzeugen kann, liegt zwischen 200 und 500 mg, oft höher, die Erhaltungsdosis zwischen 50 und 200 mg, wobei sich, wie erwähnt, beträchtliche individuelle Unterschiede ergeben. Auch das in *Frankreich viel verwandte Aminothiozol* hat sich in Deutschland nicht durchsetzen können.

Die besten Erfolge erzielt man zweifellos mit Methylthiouracil, Propylthiouracil und Merkaptoimidazol sowie auch mit dem neuerdings verwandten Neomercazol. Mit allen kann man *eine verschieden schnelle, aber sichere Beseitigung der hyperthyreotischen* Erscheinungen erreichen. Geographische und regionale Unterschiede müssen auch hier berücksichtigt werden, im allgemeinen benötigt man in Süddeutschland etwas höhere Dosen als in Nord- und Westdeutschland. Folgende Hinweise seien zur Charakterisierung der meistgebräuchlichen Substanzen gegeben.

b) Methylthiouracil

Während man bei Verwendung des Thiouracils eine Tagesdosis von etwa 400 mg benötigt, kommt man bei Methylthiouracil meist mit einer kleineren Dosis aus. Sie liegt je nach Größe der Struma zwischen 200 und 400 mg. Es ist wirksamer als Propylthiouracil, aber weniger wirksam als Merkaptoimidazol. Man verteilt die Gesamttagesmenge auf 3–4 Einzelgaben. Viele Schilddrüsentherapeuten haben Methylthiouracil zugunsten des Propylthiouracils — vielleicht unberechtigterweise — verlassen, da es etwas weniger gut verträglich ist als das letztere. Die Häufigkeit unerwünschter Reaktionen wird mit 8% angegeben. Wir selbst konnten in einem Krankengut von 47 mit Methylthiouracil behandelten Patienten 6mal leichte Nebenerscheinungen feststellen. Zu einer ernsten Reaktion kam es in keinem Fall. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 50 und 200 mg täglich, meist bei 125 mg. Die Wirkung tritt zuverlässig und konstant ein.

c) Propylthiouracil

Propylthiouracil ist die antithyreoidale Substanz, die zur Zeit wohl die weiteste *Verwendung gefunden hat. Dies hängt mit ihrer relativen Ungiftigkeit zusammen*, da nur in 2–4% aller Fälle unerwünschte Nebenerscheinungen auftreten. Die Bildung von Agranulozytosen wurde beobachtet, ist aber ungewöhnlich. Die relative Wirksamkeit liegt bei 1,5, die Tagesdosis zwischen 150 und 300 mg und wird wie üblich auf 3–4 Einzelgaben verteilt. Oft ist die Reaktion nicht ausreichend, so daß man auf 400 mg ansteigen muß. Die Zeit, die bis zum Eintritt der Wirkung verstreicht, ist länger als bei Methylthiouracil, sie dürfte zwischen 10 und 30 Tagen liegen. Bis zur Erzielung eines euthyreoten Zustandes vergehen in schwereren Fällen 2–3 Monate. Ist der Grundumsatz auf normale Werte gesenkt, so reduziert man wie üblich die Dosis. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 25 und 150 mg pro Tag.

Daß man mit relativer Sicherheit auch wesentlich hohere Dosen verabfolgen kann zeigten kurzlich *Bartels* und Mitarbeiter Sie gaben 600 bis 1000 mg taglich Dabei fanden sie allerdings Nebenreaktionen in 8 3% beobachteten aber niemals einen ernsthaften Zwischenfall Wie gewohnlich sprachen adenomatose Schilddrusen nicht besonders gut an sehr gut dagegen diffus vergroßerte Strumen Die Besserung tritt bei solch hoher Dosierung auch bei Propylthiouracil schnell und uberzeugend ein sie ist deshalb bei hyperthyreotischen Kardiopathien bei denen es auf schnelle Besserung ankommt besonders geeignet Fur gewohnlich bleibt man aber bei der angegebenen niedrigen Dosis da diese gerade den Vorteil besonders seltener Nebenwirkungen hat

d) 1 Methyl 2 Merkaptoimidazol

(Favistan Methimazol Tapazol)

Das Methylmerkaptoimidazol das 1949 von *Stanley* und *Astwood* in die Therapie eingefuhrt wurde ist unter den bisher bekannten antithyreoidalen Substanzen diejenige Droge die besonders schnell und intensiv wirkt Die relative Wirksamkeit liegt bei 30 Die ubliche Dosis betragt 20—80 mg taglich in 3—4 Einzelgaben Bei großen Strumen kann man auf 100 mg heraufgehen ebenso wenn die Wirkung nach Ablauf von 1 bis 2 Wochen nicht einsetzt Großere Dosen sind ofter als kleinere von unerwunschten Nebenerscheinungen begleitet sie sind aber kaum notig da der Erfolg fast immer sehr prompt einsetzt Die thyreotoxischen Symptome schwinden schneller als bei Verabfolgung von Propylthiouracil Man kann damit rechnen daß sie in 20—30 Tagen beseitigt sind Dies kann wie erwahnt von besonderer Bedeutung bei Kardiopathien bei der Operationsvorbereitung und auch bei alteren Personen sein Die erste Besserung sieht man innerhalb einer Woche 95% der Patienten sind nach Ablauf von 5 Wochen euthyreotisch Nach erfolgter Einstellung geht man langsam je nach Situation auf die Erhaltungsdosis uber die bei 2 0 bis 20 mg pro Tag liegt Die Dauerbehandlung muß ebenso lange wie bei den anderen antithyreoidalen Substanzen fortgesetzt werden Regionale Unterschiede in der Empfindlichkeit kommen moglicherweise vor Die Haufigkeit von Nebenwirkungen des Methylmerkaptoimidazol ist bei der angegebenen Dosierung gering Man darf sie mit 2—4% veranschlagen Ernsthafte Zwischenfalle wie etwa das Auftreten einer Agranulozytose gehoren zu den Seltenheiten Insgesamt werden Einwirkungen auf das Knochenmark ein schließlich leichter Formen in 0 2 bis 0 5% der Falle gefunden

Gunstig scheint auch nach neueren Untersuchungen (*Doniach*) das Neomercazol (2 Carbathoxy Mercazol) sowohl hinsichtlich der Schnelligkeit des Eintritts der Wirkung wie der Seltenheit von Nebenwirkungen zu sein Ob es gegenuber dem Methylmercaptoimidazol Vorteile bietet steht noch nicht fest In Deutschland liegen noch wenig Erfahrungen vor Die Initialdosis liegt zwischen 15 und 60 mg im Mittel etwa bei 40 mg (*Mc Gavack* und Mitarbeiter) Die ersten Zeichen der Besserung treten nach etwa 10 Tagen auf Bis zum Schwinden der hyperthyreotischen Erscheinungen vergehen im Mittel 38 Tage Leichte Nebenerscheinungen werden in etwa 4% der Falle beobachtet (Literatur *Beierwaltes* *Bartels* und *Sjogren* *Klein* und *Wiedemann*, *Chevelley* es *Bartels* *Doniach*, *Fraser* und *Garrod*)

e) Jodthiouracil

Die Hoffnung, die man nach der Synthese der Halogenthiouracile durch *Barett Goodman* und *Dittmar* (1948) auf das Jodthiouracil gesetzt hatte hat sich leider nicht erfüllt Ursprünglich hatte man geglaubt durch die Einführung von Jod in das Thiouracilmolekül einen Stoff in Händen zu haben der gute antithyreoidale aber nur geringe kropferzeugende Eigenschaften aufwies Schon Tierversuche haben diese Annahme nicht bestätigt (*van der Laan* und *Caplan*) Bei der Behandlung der Hyperthyreose kommt es zwar zunächst entsprechend dem Jodgehalt der Verbindung zu einer Besserung des Zustandes Ein euthyreoter Zustand läßt sich aber kaum erzielen (*Bartels*) Dies ist bereits aus der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen bekannt wenn vorher oder gleichzeitig Jod verabfolgt wird Die Dejodierungsversuche von *E Klein* haben gezeigt daß im Grunde nur das sich abspaltende Jod wirksam ist Diese Abspaltung verläuft bei der Hyperthyreose allerdings besonders schnell Das Präparat bietet also keinesfalls einen Vorteil gegenüber den eigentlichen antithyreoidalen Substanzen Es ist in den USA unter dem Namen Itrumil im Handel und ist allenfalls bei kleinen diffusen Strumen zu verwenden *Starr* und Mitarbeiter verwandten es an einem kleinen Krankengut vorwiegend zur Vorbereitung zur Operation mit einer Tagesdosis zwischen 200 und 400 mg Die Erhaltungsdosis bei langdauernder Behandlung soll bei etwa 50 mg pro Tag liegen

Beim **Vergleich antithyreoidaler Substanzen** scheidet von vornherein das Thiouracil aus Es ist zwar zuverlässig in der Wirkung aber zu toxisch Das Methylmerkaptoimidazol wirkt schnell und intensiv desgleichen das Methylthiouracil aber nicht in gleichem Maße wie das Methylmerkaptoimidazol Demgegenüber wirkt Propylthiouracil wesentlich langsamer und milder es ist aber weniger zuverlässig bei der Dauereinstellung Es hat dagegen bei der angegebenen Dosierung den Vorteil sehr geringer Nebenwirkungen Im übrigen ist die Gefahr ernster Nebenreaktionen bei den übrigen angeführten Substanzen bei vorsichtiger Dosierung auch nicht beträchtlich Wenn man von einer antithyreoidalen Substanz verlangt daß sie erstens die Hormonsynthese in zuverlässiger Weise hemmt zweitens wenig unerwünschte Nebenerscheinungen hervorruft und drittens nur in geringem Maße die Ausbildung einer Schilddrüsenhyperplasie und eines Exophthalmus begünstigt so muß man feststellen daß zur Zeit das Methylmerkaptoimidazol bzw Neomercazol wohl den geeignetesten Stoff darstellt Man darf also sagen daß die Reihenfolge der antithyreoidalen Substanzen in bezug auf die klinische Verwendbarkeit die folgende ist An erster Stelle steht Methylmerkaptoimidazol sodann folgen Merkaptoimidazol Methylthiouracil Propylthiouracil Jodthiouracil und Thiouracil

f) Die Initialbehandlung

Ist die Wahl der antithyreoidalen Substanz getroffen so beginnt die Initialbehandlung die man in vielen Fällen ambulant durchführt wobei der Patient seiner gewohnten Beschäftigung nachgehen kann Dies ist aber nur möglich wenn seine Zuverlässigkeit bekannt ist Ist die notwendige Zusammenarbeit

zwischen Arzt und Patient nicht gewährleistet oder handelt es sich um einen ernsteren Zustand so ist die Behandlung stationär durchzuführen was sich in diesem Falle auch wegen der fortlaufenden Laboratoriumskontrollen empfiehlt Bettruhe ist nicht erforderlich Im Gegenteil soll man den agilen oft auch erregten Patienten eine ausreichende Bewegung gestatten Nur bei schweren Krankheitszuständen mit allgemeiner Erschöpfung und besonders beim Vorliegen von kardialen Komplikationen ist Bettruhe notwendig

Bei der Wahl der Tagesdosis ist die Größe der Struma und die Schwere der toxischen Erscheinungen zu berücksichtigen Die Dosis soll besonders bei großen diffusen Strumen keinesfalls zu klein sein Jedenfalls müssen im Laufe der Initialbehandlung alle toxischen Zeichen zuverlässig schwinden andernfalls kann man nicht mit einer anhaltenden Besserung rechnen

Die Tagesdosis unterteilt man in mehrere Einzeldosen da die antithyreoidalen Substanzen schnell aus dem Körper ausgeschieden werden Dies gilt besonders für das Propylthiouracil etwas weniger für das Merkaptoimidazol und seine Abkömmlinge

Die Initialbehandlung mit relativ hohen Dosen findet ihren Abschluß wenn die toxischen Zeichen geschwunden sind Dabei soll man den Grundumsatz (als wichtigste Laboratoriumsmethode) nicht unter $\pm 0\%$ des Sollwertes sinken lassen Wie noch zu erörtern soll er sich in einem Niveau zwischen 0 und $+10\%$ halten Nur so ist eine Vergrößerung der Schilddrüse zu vermeiden Hat man die Möglichkeit das eiweißgebundene Jod im Serum zu bestimmen so ist ein Wert von 6 $\gamma\%$ aber möglichst nicht darunter anzustreben

Handelt es sich um einen ursprünglich ernsten Zustand mit hohem Grundumsatz so tritt die Besserung zwar schnell und in erstaunlichem Ausmaß ein im ganzen wird es aber doch länger dauern bis der euthyreote Zustand erreicht ist

Das Schwinden der hyperthyreotischen Symptome bei unbehandelten Kranken erfolgt im Beginn der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen in ähnlicher Weise wie es bereits für die Behandlung mit Jod geschildert wurde Ganz anders ist aber der Verlauf wenn bereits eine Jodbehandlung vorausging Die Wirkung tritt in diesem Fall verzögert ein und zwar ist dieses schlechte Ansprechen um so deutlicher je länger die vorherige Jodbehandlung durchgeführt wurde Unter Umständen muß man mehrere Monate auf einen Erfolg warten Beim Überwechseln von der Jodbehandlung zur Therapie mit antithyreoidalen Substanzen sind sogar vorübergehende Verschlimmerungen beobachtet worden die nur so zu erklären sind daß das unter der Jodbehandlung in gesteigertem Maß gespeicherte Hormon unter dem Einfluß der antithyreoidalen Substanzen freigesetzt und in die Blutbahn ausgeschüttet wird Eine Aktivierung der thyreotropen Vorderlappenfunktion mag dabei eine Rolle spielen Es dauert deshalb eine geraume Zeit bis diese Hormonmengen aufgebraucht sind In schweren Fällen soll man deshalb das Jod nur allmählich durch die antithyreoidalen Substanzen ersetzen während in leichteren auch ein abrupter Wechsel der Behandlung nicht allzu gefährlich ist Jedenfalls sieht man welch ernste Konsequenzen eine Jodbehandlung der Hyperthyreose haben kann so daß man von Ausnahmen abgesehen am besten ganz auf sie verzichtet

Hier wird der Unterschied zwischen normaler und hyperthyreotischer Drüse klar. Obschon bei der Hyperthyreose das Hormon schnell gebildet wird, wird es aber auch schnell in die Blutbahn abgegeben, so daß die Hormonspeicher gering sind. Bei der jodvorbehandelten Drüse sind die Speicher groß. Die Hormonabgabe wird deshalb nur langsam unterdrückt. Dies gilt in gleicher Weise für den hyperthyreotischen Knotenkropf wie für die normale Drüse.

Aus diesem Grunde können wir dem Vorschlage *McGavacks*, in der zweiten Phase der Initialbehandlung kleine Joddosen täglich zu verabfolgen, nicht folgen. Sie sollen nach seinem Vorschlag bei wenigen Milligramm Jod, etwa 5–6 Tropfen Lugolscher Lösung, liegen. Er beginnt mit dieser Behandlung, sobald der Grundumsatz auf +20% und darunter abgesunken ist, und setzt sie noch einige Wochen nach Absetzen der Dauerbehandlung fort. — Die zusätzliche Thyroxinbehandlung bei eintretender Vergrößerung der Schilddrüse wird im nächsten Abschnitt besprochen.

g) Beurteilung der Wirkung antithyreoidaler Substanzen

Die sorgfältige Beobachtung und Beurteilung der Wirkung antithyreoidaler Substanzen während der Einstellung ist aus zwei Gründen von Bedeutung. Einmal gibt sie die Möglichkeit, das Abgleiten in hypothyreote Zustände mit all seinen Konsequenzen zu vermeiden, andererseits erlaubt sie schon während der Einstellung in gewissen Grenzen eine Voraussage über den mutmaßlichen Erfolg. Gerade der erste Punkt läßt es als wünschenswert und sogar notwendig erscheinen, nicht nur die klinische Besserung — so aufschlußreich und eindrucksvoll sie ist — festzustellen, sondern auch einige Laboratoriumsmethoden heranzuziehen, da die eingetretene Hypothyreose sich klinisch erst nach Wochen und Monaten manifestiert, während sie sich mit den Methoden des Laboratoriums schnell fassen läßt.

Fast immer kommt es sehr bald nach Einsetzen der Behandlung, gewöhnlich zwischen dem 3. und 8. Tag, zur Besserung der subjektiven Symptome der Erregung und Rastlosigkeit, der Schlaflosigkeit und des Schwitzens. Der Heißhunger schwindet. Das Allgemeinbefinden bessert sich.

Objektiv läßt sich meist am Ende der ersten Woche ein Sistieren der Gewichtsabnahme mit nachfolgender langsamer Gewichtszunahme feststellen. In unserem eigenen Krankengut erfolgte innerhalb von 7 Wochen eine Gewichtszunahme von 9,4%. Zur völligen Normalisierung des oft stark reduzierten Gewichtes bedarf es aber meist mehrerer Monate. Zeitlich folgt das Aufhören des Schwitzens dem Absinken der Pulsfrequenz. Gerade die Pulsfrequenz und die Erniedrigung der Blutdruckwerte sind für die Beurteilung der Wirkung von großer Wichtigkeit. Ihr Absinken wird in der zweiten und dritten Woche deutlich. Bis zur endgültigen Normalisierung können aber Wochen und Monate vergehen. In der zweiten bis vierten Woche erfolgt meist auch die Regularisierung des Herzrhythmus, wenn Vorhofflimmern und absolute Arrhythmie vorlagen.

Die größte praktische Bedeutung bei der Beurteilung der objektiven Krankheitszeichen hat auch hier die Grundumsatzbestimmung. Bei klinischer

Einstellung ist sie bis zur Normalisierung 1—2mal wochentlich durchzufuhren. Das Absinken der Grundumsatzwerte unter den Nullwert ist zu vermeiden. Ist dies aber eingetreten, so laßt sich der Grundumsatzwert durch Reduktion der Dosis wieder heben. Eine endgultige Einstellung der Werte zwischen 0 und +10% ist anzustreben. Die Zeit, die bis zur Normalisierung des Grundumsatzes verstreicht, hangt von mehreren Faktoren ab, z. B. vom verwendeten Praparat und von der Dosis. In 67 eigenen Fallen von Hyperthyreose vergingen bei Verwendung von Methylthiouracil in einer Dosis von 300 bis 400 mg/Tag im Durchschnitt 60 Tage. Bei Verwendung von Methylmerkaptoimidazol dauerte es im Durchschnitt nur 15—30 Tage, bis eine weit kraftigere Senkung erzielt war (Abb. 6).

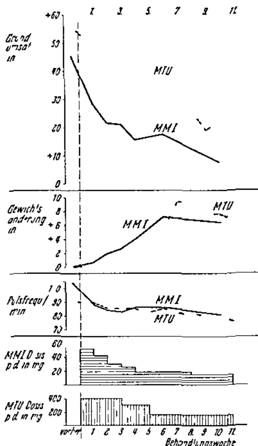


Abb 6

Initialbehandlung der Hyperthyreose mit Methylthiourazil (47 Falle) und Methylmerkaptobenzimidazol (20 Falle). Wirkung auf Grundumsatz, Korpergewicht und Pulsfrequenz

Hinsichtlich der Schnelligkeit der Wirkung steht das Methylthiouracil in der Mitte. Das Methylmerkaptoimidazol wirkt schneller, das Propylthiouracil langsamer. Relativ kurze Einstellungszeiten fand *McGavack* (Tabelle 6), wahrend *E. Klein* 41 Tage beim Methylthiouracil und 26 Tage beim Merkaptoimidazol im Mittel bis zur Normalisierung verstreichen sah. Da es stets einen, wenn auch geringen Prozentsatz von Kranken gibt, die fur die Grundumsatzbestimmung ungeeignet sind, ist es wunschenswert, auch noch andere Laboratoriumsuntersuchungen durchzufuhren.

Das eiweißgebundene Jod im Serum fallt gegenuber dem Grundumsatz viel schneller auf ein normales Niveau ab, dazu bedarf es weniger als der Halfte der Zeit, und zwar etwa 12 und 9 Tage im Durchschnitt bei Methylthiouracil bzw. Merkaptoimidazol *(E. Klein)*. Gewohnlich ist ein Absinken von 12—16 γ% auf Werte unter 7γ% in dieser Zeit festzustellen. Da das gesamte im Blut kreisende Hormon im eiweißgebundenen Jod erfaßt ist, ist es klar, daß es einen uberaus empfindlichen Indikator fur die Wirksamkeit der Behandlung darstellt, wahrscheinlich den besten, den wir kennen. Die zeitliche Differenz gegenuber dem Verhalten des Grundumsatzes ist außerst merkwurdig. Sie besagt, daß in zahl

Tabelle 6

Kriterien einer adäquaten Therapie der Hyperthyreose mit Imidazolen und Thiourazilen

(nach *McGavack*, Med. Clin. North America 37, 695 [1953])

Zeit in Tagen vom Beginn der Behandlung bis zur Normalisierung			
Symptome	1-Methyl-2-mercapto-Imidazol Tage	6-Methyl-Thiouracil Tage	6-N-Propyl-Thiouracil Tage
Subjektive Symptome (Nervosität, Aufgeregtheit usw.)	1— 3	3— 7	5—10
Tremor	5— 7	12—21	14—35
Gewicht	7—14	10—14	14—28
Blutdruck	7—14	14—28	14—35
Grundumsatz	7—14	10—21	14—28
Puls	2—14	10—28	10—28
Gesamtcholesterin	10—21	10—28	10—28
Grober Durchschnitt	6—13	10—21	12—27

reichen Fällen unter der Behandlung die Produktion und Abgabe des Hormons bereits abgebremst ist, während die Verbrennungsprozesse im Gewebe noch eine Weile auf hohem Niveau weiterlaufen. Man kann dies nur so erklären, daß bei diesen Kranken eine gesteigerte Sensibilität des Gewebes vorliegt, das auf die schon herabgesetzten Hormonmengen in überdurchschnittlichem Maße anspricht.

Die meisten Untersucher sind sich darin einig, daß eine schnelles Absinken in 1 bis 2 Wochen prognostisch günstig zu bewerten ist und auch schon eine vorläufige Beurteilung der Daueraussichten zuläßt. Die Geschwindigkeit des Abfalls ist im allgemeinen abhängig von der Höhe der Ausgangswerte, was der *Wilder*schen Regel entspricht. Damit deckt sich auch die klinische Erfahrung, daß die Besserung um so drastischer einsetzt, je schwerer und toxischer das Krankheitsbild vorher war. Adenomatöse Strumen reagieren langsamer. Das gleiche gilt von Kranken, bei denen eine Jodbehandlung vorausgegangen war. Dies läßt sich aber nicht umkehren. Auch nach erfolgter antithyreoidaler Behandlung hat Jodzufuhr noch einen weiteren Effekt auf die Drüse.

Der **Cholesterinbestimmung** kommt bei der Beurteilung nur sekundäre Bedeutung zu. Die Initialwerte streuen bei der unbehandelten Hyperthyreose außerordentlich, liegen aber im Durchschnitt doch an der unteren Grenze der Norm, die mit 110 bis 280 mg% anzusetzen ist. Ihr Ansteigen im Laufe der Behandlung ist aber von Bedeutung. In der Zusammenstellung von *Wing* und *Asper* stiegen sie von 182 mg% im Mittel auf 247 mg% an, bei älteren Personen sogar auf 278 mg%. Stets ist zu berücksichtigen, daß sie bei älteren Menschen ohnehin höher liegen als bei jüngeren. Die absoluten Zahlen sind nicht so wichtig wie die Tatsache des Ansteigens. Findet man aber im Laufe der Behandlung Werte, die über 350 mg% liegen, so ist an eine beginnende Hypothyreose zu denken. Die Dosis der antithyreoidalen Substanz ist dann zu reduzieren.

So wichtig die Bestimmung der Radiojodaufnahme in der Schilddruse fur die Diagnose des Funktionszustandes ist so kann man sie da ihre Durchfuhrung mehrere Tage in Anspruch nimmt doch nicht allzu haufig wiederholen Zudem kann man nach 5 bis 6maliger Gabe diagnostischer Dosen bei der Hyperthyreose unter Umstanden schon partielle therapeutische Effekte beobachten (*Werner* und Mitarbeiter) Außerdem hat sie relativ wenig fur die Beurteilung des Behandlungs erfolges zu bedeuten da die antithyreoidalen Substanzen die Radiojodaufnahme in unterschiedlicher Weise herabsetzen So wird nach Verabfolgung von Propyl thiouracil die Radiojodaufnahme im ganzen zwar gedruckt der kurvenmaßige Verlauf bleibt aber der gleiche und laßt immer noch die bestehende Hyperthyreose erkennen (*Schulz* und *Jacobsen*) Mit Methylmerkaptoimidazol kann man aller dings eine schnellere und kraftigere Unterdruckung der Radiojodaufnahme erzielen Einige Tage nach dem Absetzen der antithyreoidalen Substanzen kommt es zu einer uberschießenden Aufnahmefahigkeit der Schilddruse fur Jod ein Effekt den man als Ruckstoßphanomen bezeichnet und bei der Behandlung der Hyperthyreose mit Radiojod ausnutzt Wahrend die Jodidphase nicht in kon stanter Weise mitunter auch gar nicht beeinflußt wird finden sich deutliche und diagnostisch wichtige Herabsetzungen in der Hormonphase und der Konversions quote als Ausdruck der Tatsache daß beide unmittelbar mit der Hormonproduk tion in Beziehung stehen (Abb 7) Der Spiegel des PBI^{131} wird durch die infolge der Behandlung bewirkte Verminderung des Jodpools manchmal scheinbar erhoht

Die Beurteilung der Schilddrusengroße und die Messung des Halsumfanges gehoren zu den wichtigsten Maßnahmen wahrend der Behandlung die fortlaufend

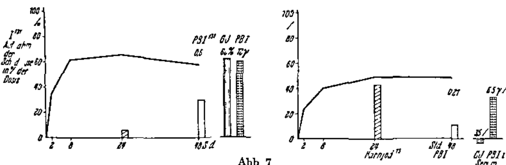


Abb 7

Radiojodstoffwechsel vor und nach Behandlung einer Hyperthyreose mit Methylmerkapto benzimidazol

Patient Wilhelm P (18 35/56) 45 Jahre 171 cm 63 5 kg Seit einem halben Jahr Gewichts abnahme von 15 kg zunehmende Unruhe Herzklopfen Hitzeunvertraglichkeit starkes Zittern der Hande guter Appetit Keine Vorbehandlung Befund am 4 12 1956 Motorische Unruhe starker feinschlagiger Fingertremor feuchte warme Akren, Neigung zum Schwitzen kleine Struma keine deutliche Protrusio jedoch Graefe Stellwag und Moebius positiv Fre quenz 124 Min Blutdruck 170/80 mm Hg Grundumsatz +54 und +62 Serumcholesterin 140 mg / Behandlung mit Methylmerkaptobenzimidazol 4 Tage 60 dann 22 Tage 30 mg taglich Befund am 15 1 1957 Gewicht 64 8 kg jetzt keine wesentliche Unruhe mehr Finger tremor hat deutlich nachgelassen — Weitere Therapie 26 Tage 20 mg Methylmerkapto benzimidazol darauf 6 Wochen taglich 5 mg Gewicht 70 5 kg volliges Wohlbefinden volle Arbeitsfahigkeit Die hyperthyreotischen Zeichen sind verschwunden

durchgeführt werden müssen. Dabei ist zu bedenken, daß die wahre Größe der Schilddrüse durch Messung und Palpation nur schwer festzustellen ist und daß Täuschungsmöglichkeiten (Wechsel der Konsistenz und des Fettpolsters) groß sind. Die antithyreoidalen Substanzen sind im Übermaß gegeben kropferzeugende Stoffe. Sie können, wie bereits ausgeführt, zu einer Hyperplasie der Schilddrüse führen, nicht durch unmittelbare Einwirkung auf die Schilddrüse selbst, aber auf dem Umwege über die Hypophyse. Jede Vergrößerung der Schilddrüse während der Behandlung zeigt demnach an, daß die Schilddrüse in den hypothyreoten Funktionsbereich eintritt und vom Hypophysenvorderlappen zu Proliferation angeregt wird. Insofern unterscheidet sich die hyperthyreotische Schilddrüse nicht von der eines gesunden Menschen oder Tieres. Auch beim Normalen läßt sich durch Herabsetzung des Stoffwechsels infolge Verabfolgung von antithyreoidalen Substanzen eine Hyperplasie der Schilddrüse erzeugen, nur muß man die Substanz in höherer Dosis über längere Zeit darreichen. Die Latenz der Wirkung bzw. die größere Resistenz des Gesunden hängt mit der größeren Menge des in der Schilddrüse gespeicherten Hormons zusammen, die bei der Hyperthyreose herabgesetzt ist. Die Latenz ist um so größer, je mehr Hormon in der Drüse gestapelt ist. Deshalb erfolgt die Vergrößerung der Schilddrüse bei der Behandlung einer Hyperthyreose oft so besonders schnell, wenn die Grenze der Hypothyreose erreicht ist. Die hyperplastische Drüse zeigt häufig die Zeichen einer gesteigerten Vaskularisierung. Die Dosis muß beim Anschwellen der Schilddrüse also reduziert werden.

In den ersten Zeiten der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen, als die Dosierung noch vielfach zu hoch war, wurden Vergrößerungen der Drüse und Knotenbildung häufig beobachtet. Sie waren zunächst der wesentlichste Einwand gegen diese Art der Behandlung. Nachdem wir gelernt haben, vorsichtiger zu dosieren, die Wirksamkeit der Behandlung abzuschätzen und fortlaufende Kontrollen durchzuführen, ist diese unerwünschte Begleiterscheinung seltener geworden, wird aber auch jetzt noch beobachtet. Ein Rückgang der Schilddrüsenvergrößerung ist die Regel, ganz besonders bei diffusen Strumen. Unter ihnen sind es wieder die mittelgroßen und kleinen, die die stärkste Rückbildung zeigen, oft bis zur Normalisierung, so daß sie palpatorisch gar nicht mehr festzustellen sind. Zeigt die Schilddrüse schon bei Beginn der Behandlung eine knotige Struktur, so kann man im allgemeinen nicht mit einer Rückbildung rechnen, obgleich *auch dies vorkommt, mitunter erst nach monatelanger Behandlung*. Eine Verkleinerung der Schilddrüse kann man in 60% aller Fälle erwarten, eine Vergrößerung ereignet sich in 5%. Bei den restlichen Kranken bleibt die Drüse unverändert (*Wang* und *Asper*). Die Erfolge hängen allerdings sehr von der Zusammensetzung des Krankengutes ab. Sehr eindrucksvoll ist das Schwinden der Gefäßerscheinungen, des Schwirrens und der Geräusche.

Kommt es trotz fortgesetzter Überwachung im Laufe der Behandlung zu einer Vergrößerung der Schilddrüse, so empfiehlt es sich, für einige Wochen eine kleine Menge Thyroxin oder getrockneter Schilddrüsensubstanz zu verabreichen, da das Anschwellen der Schilddrüse anzeigt, daß die im Organismus verfügbare Hormonmenge nicht groß genug ist, um die Hypophysentätigkeit zu bremsen. Die

tägliche Dosis soll 0 3 mg Thyroxin oder 50 bis 100 mg Thyreoidin betragen Man kann diese Dosis aber auch noch erhöhen* Von Anfang an Schilddrüsenhormon zu verabfolgen wie dies manche Autoren (*Fraser* und Mitarbeiter) vorschlagen erscheint uns nicht erforderlich Die spätere zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormon hat sich als wirksames Mittel bewährt um eine weitere Vergrößerung der Schilddrüse zu verhindern oder sie wieder rückgängig zu machen

Ähnliches gilt für die Beurteilung der Augensymptome die sich in zwei Drittel aller Fälle von Hyperthyreose entwickeln und oft unabhängig vom Grad der Hyperthyreose auftreten (s S 164 und 211) Ihre Beurteilung ist nicht leicht da der Augenschein und die subjektive Ansicht des Patienten irreführen Oft kommt es unter der Behandlung nur zu einer Veränderung in der Weite der Lidspalte ohne daß sich der Exophthalmus ändert Exakte Messungen mit dem Exophthalmometer sind deshalb erwünscht besonders wenn es sich um eine echte Vorverlagerung des Bulbus handelt Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen hat im allgemeinen wenn überhaupt nur einen geringen Einfluß auf den Exophthalmus Das ist schon von der subtotalen Resektion bekannt Hier tritt sogar in über der Hälfte der Fälle eine Verstärkung des Exophthalmus ein Da bei der Entstehung des Exophthalmus die Mitwirkung des Hypophysenvorderlappens (sog exophthalmischer Faktor) wahrscheinlich ist ist auch hier die zusätzliche Verabfolgung von Schilddrüsenhormon angebracht falls sich der Exophthalmus unter der Behandlung verstärkt Im allgemeinen kann man damit rechnen daß der Exophthalmus in der Hälfte aller Fälle unverändert bleibt daß er sich aber in 30% zurückbildet und in 7% verstärkt (*Wang* und *Asper*) Die Änderungen halten sich meist in den Grenzen von ± 2 mm wenn man 16 mm als die äußerste Grenze der Norm ansieht Während der Dauerbehandlung also nach mehreren Monaten kann es noch zu einem Rückgang kommen auch wenn in früheren Stadien der Behandlung eine Verstärkung eingetreten war Nach Absetzen der antithyreoidalen Behandlung ist Zunahme des Exophthalmus beobachtet worden

Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie gehört zu den häufigeren Komplikationen der ernsten Hyperthyreose Nach *Means* findet man es in der paroxysmalen Form in 2 8% als Dauerform in 5 2% aller Fälle Man kann damit rechnen daß es insgesamt in 8–10% beobachtet wird Hat es seinen Ursprung in der Hyperthyreose so läßt es sich durch Besserung des Grundleidens vorzüglich beeinflussen gleichgültig durch welche Mittel man die Hyperthyreose bekämpft So schwindet die absolute Arrhythmie meist spontan im Laufe der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen Ist dies nicht der Fall so führt man nach Erreichung des euthyreoten Zustandes 1 oder 2 Behandlungsserien für je eine Woche mit steigenden Chinidindosen (0 2 bis 1 2 p d) durch vorausgesetzt daß keine sonstige Kontraindikation besteht wodurch man bei einem weiteren Teil der Fälle die absolute Arrhythmie zum Verschwinden bringt In unserem eigenen Krankengut ging unter Methylthiouracilbehandlung in 8 von 10 Fällen das Vorhofflimmern in einen regelmäßigen Sinusrhythmus über Kommt es nach Absetzen der antithyreoidalen Substanz zu einem Rückfall der Hyperthyreose

* Die verfügbaren Handelspräparate sind zu hoch dosiert und lassen sich als Dragee schlecht unterteilen zumal die Tagesdosis in drei Einzeldosen zerlegt werden muß

so stellt sich gewöhnlich auch die absolute Arrhythmie wieder ein besonders wenn vorher eine Behandlung mit Chinidin notwendig war Die besten Erfolge sieht man wenn es sich vorher nur um ein paroxysmales Vorhofflimmern handelte

Allgemeine Regel für die Initialbehandlung Man soll langsam vorsichtig und mit viel Geduld vorgehen Schnelle Erfolge werden oft teuer bezahlt Die Überfunktion der Schilddrüse darf nur allmählich gedrosselt werden da es sonst zur weiteren Vergrößerung der Schilddrüse und zum Fortschreiten des Exophthalmus kommt

h) Die Dauerbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen

Über die zur Dauerbehandlung notwendige Dosis wurde schon bei der Besprechung der einzelnen antithyreoidalen Substanzen berichtet Die Initialdosis wird nach Erreichung des euthyreoten Zustandes im Laufe von 2 bis 3 Wochen auf die endgültige Erhaltungsdosis reduziert Ebensowenig wie bei der Dauereinstellung des Diabetes mit Insulin lassen sich hier allgemein gültige Zahlen anführen Die Höhe der Dosis schwankt von Fall zu Fall nicht unerheblich Jedenfalls kann man nicht schematisch vorgehen Während der ganzen sich über viele Monate erstreckenden Behandlung muß der Kranke unbedingt symptomfrei gehalten werden wobei man die Höhe der einmal als richtig erkannten Dosis in geringen Grenzen variieren kann Am besten richtet man sich neben dem subjektiven Befinden nach dem Körpergewicht der Pulsfrequenz und dem Grundumsatz Hinzu kommen wenn möglich die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und des Cholesterinspiegels Alles ist in monatlichen Abständen zu prüfen Der Kranke muß darauf vorbereitet sein daß eine langdauernde Behandlung nötig und daß es sinnlos ist die antithyreoidalen Substanzen von Zeit zu Zeit je nach subjektivem Befinden einzunehmen Leider wird diese willkürliche Art der Behandlung sogar von vielen praktischen Ärzten durchgeführt

Es wäre nun von größtem Interesse genau zu wissen wie lange die Dauerbehandlung durchgeführt werden muß um einen möglichst hohen Prozentsatz von Dauerheilungen zu erzielen Leider stehen uns dafür keine ganz sicheren Kriterien zur Verfügung Im allgemeinen soll sie zwischen 10 und 16 Monaten liegen Bei kürzeren Behandlungszeiten muß man mit Rückfällen rechnen Eine Behandlungsdauer von 10 Monaten ist als Minimum anzusehen Aber auch im Bereich der erwähnten Zeitspanne wäre es von Vorteil einen Anhaltspunkt dafür zu haben wann wir die Therapie absetzen dürfen Mitunter weist die nach einiger Zeit einsetzende Verkleinerung der Schilddrüse darauf hin daß jetzt stabilisierte Verhältnisse in der Hormonproduktion eingetreten sind Aber auch dieses Zeichen kann täuschen Am besten wird man sich erst dann zum Absetzen entschließen wenn bei stark reduzierter niedriger Erhaltungsdosis im Laufe von 3 Monaten keine toxischen Zeichen aufgetreten sind Man darf trotz der zweifellos bestehenden Unsicherheit in der Beurteilung jedenfalls als gesicherte Tatsache betrachten daß der Prozentsatz der Dauerheilungen entscheidend von der Länge der Behandlung und von ihrer Güte abhängt d h von dem Umstand ob es während der Dauerbehandlung tatsächlich gelingt alle hyperthyreotischen Anzeichen zu vermeiden Eine Anzahl von Schilddrüsentherapeuten empfiehlt sogar die Drüse

auf einem leicht hypothyreoten Niveau zu halten etwa bei einem Grundumsatzwert zwischen —10 und ±0% So dosiert *Poste* hoch und vermeidet die Hypothyreose durch zusätzliche Medikation von Schilddrusenhormon Wir halten dies aber nicht fur richtig weil es dabei doch sehr bald zu reaktiven Vergroßerungen der Schilddruse kommt Von Bedeutung ist sicher psychische und korperliche Belastungen sowie interkurrente Erkrankungen in der Zeit der Dauerbehandlung und in den Monaten danach fernzuhalten

Kommt es nach Absetzen der Behandlung (unter Umstanden auch schon wahrend der Dauerbehandlung infolge zu niedriger Dosierung) aber zu einem Ruckfall so merkt es der Patient gewohnlich eher als der Arzt Verschlechterung des Befindens Schwitzen Warmeuberempfindlichkeit und Herzklopfen sind die ersten Anzeichen Ansteigen des Grundumsatzes und Absinken des Cholesterinspiegels sind weitere objektive Symptome In solchen Fallen soll man sich aber nicht scheuen eine zweite und auch eine dritte Behandlungsperiode anzuschließen Auch jetzt sind die Erfolgsaussichten noch gut wenn auch nicht so gut wie bei der Erstbehandlung Zur endgultigen Beurteilung sind die Erfahrungen aber noch zu gering

j) Dauerresultate und Indikationsgebiet

Die Ansichten uber die Dauerresultate der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen gingen noch bis vor kurzem weit auseinander Inzwischen ist aber eine genugend lange Zeit seit Einfuhrung dieser Therapie verstrichen so daß man sich ein wenn auch nicht endgultiges Urteil bilden kann Es hat sich gezeigt daß es in hohem Maße auf die geeignete Auswahl der Patienten und auf die Konsequenz ankommt mit der man die Behandlung durchfuhrt Große Übersichten liegen von *Iversen* (162 Patienten) *McCullagh* (123 Patienten) *Himsworth* (65 Patienten) *Williams* (100 Patienten) *Astwood* (101 Patienten) *Bansi* (204 Patienten) *Engstrom* (139 Patienten) *Hernberg* und *Lamberg* (85 Patienten) u a vor Die sehr sorgfaltig untersuchte Serie von *Astwood* stellt die Spatresultate von Kranken dar die 4 Jahre und spater nach Abschluß einer ausreichenden Therapie untersucht wurden

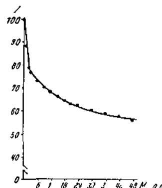


Abb 8

Dauerfolg der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen bei einer Serie von 101 Patienten Ordinate Prozentsatz der Patienten die sich in euthyreotem Zustand befinden — Abszisse Zeit in Monaten nach Absetzen der Behandlung [Nach *Solomon Beck van der Laan* und *Astwood* J Amer Med Ass *152* 201 (1953)]

Bei fast allen Untersuchern hat sich gezeigt daß die Neigung zu Ruckfallen nach Absetzen der antithyreoidalen Substanz in den ersten Monaten relativ groß ist mit fortschreitender Zeit aber immer geringer wird So hatten 24% der *Astwood*schen Kranken einen Ruckfall in den ersten 3 Monaten 21% in der darauffolgenden Zeit und 55% blieben wenigstens 4 Jahre nach Abschluß der Behandlung euthyreot In der Abb 8 ist dies kurvenmaßig dargestellt Man sieht daß sich die Haufigkeit der Remissionen asymptotisch der Abszisse nahert

l

Unterwarf man die rückfälligen Kranken einer zweiten Behandlung, so kam es in 36% zu einer Remission. Führte man bei den in der zweiten Serie Rückfälligen wiederum eine Behandlung durch, so blieben von ihnen 25% euthyreot. Allerdings ist bezüglich der zweiten und dritten Serie wegen der Kürze der bisher verstrichenen Beobachtungszeit noch nichts Endgültiges zu sagen. Auffällig ist nur, daß die zweite und dritte Behandlungsserie in ganz ähnlicher Form wie die erste zu verlaufen scheint. Bei zweimaligem Rückfall hat die Dauer der zweiten Remission keine Beziehung zur Dauer der ersten. Allerdings wird die Zahl der Remissionen bei zwei- und dreimaliger Behandlung kleiner. Zählt man diese Remissionen zu denen der ersten Serie hinzu, so ergibt sich immerhin eine Dauerheilung von etwa 70%. Bemerkenswert ist, und das ergibt sich aus allen Beobachtungen, daß die überwiegende Mehrzahl aller Rückfälle in die ersten 6 Monate nach Absetzen der Therapie fällt. Sind also die ersten 6 Monate gut überstanden, so kann man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorhersagen, daß kein Rückfall mehr erfolgen wird. Dem entsprechen auch im großen und ganzen die Resultate von *Hernberg* und *Lamberg*. Ihre Patienten wurden mit Propylthiouracil, Merkazol und Neomerkazol über eine Zeit zwischen 6 und 54 Monaten behandelt. Die Beurteilung ihrer Serie ist dadurch getrübt, daß sie einen besonders hohen Prozentsatz von hyperthyreotischen Knotenkropfen enthielt. Bei diesen Knotenkropfen waren die Dauerresultate deutlich schlechter. Nur bei sehr wenigen konnte eine Dauerheilung nach Absetzen der Medikamente erzielt werden. Auch mußte die Behandlungszeit sehr erheblich verlängert werden. Demgegenüber konnte bei 23 Fällen von diffuser hyperthyreotischer Struma in 19 Fällen eine Dauerheilung nach Absetzen der Medikamente erzielt werden.

Nun wäre es von großer Bedeutung, schon bei Beginn der Therapie eine Vorhersage über den mutmaßlichen Erfolg machen zu können. Man könnte auf diese Weise ungeeignete Fälle von vornherein ausschließen und sie sofort der chirurgischen oder der Radiojodbehandlung zuführen. Leider ist die Sicherheit der Vorhersage gering. Aber einige Angaben kann man doch machen.

Die ursprüngliche Annahme, daß beim weiblichen Geschlecht und bei Jugendlichen bessere Erfolge zu erzielen seien, hat sich nicht bestätigt. Das Alter spielt keine Rolle. Auch von der Dauer der Erkrankung und vom Vorhandensein oder Fehlen deutlicher Augensymptome scheint der Behandlungserfolg nicht abzuhängen. Zur Schwere der Erkrankung, gemessen etwa an der Höhe des Grundumsatzes, bestehen gleichfalls keine Beziehungen. Ebenso ist es unerheblich, ob die Besserung bei der Behandlung schnell oder langsam eintritt und ob kürzere oder längere Zeit vor der Behandlung Jod verabfolgt wurde.

Dagegen reagieren alle die Patienten gut, bei denen die Struma nicht allzu groß ist und keine Knoten aufweist. Knotenstrumen mit hyperthyreotischen Anzeichen verkleinern sich, wie schon erwähnt, bei der Behandlung meist nicht, eher werden sie größer. Sie sollen deshalb, wenn nichts sonst dagegen spricht, dem Chirurgen überwiesen werden, da in solchen Fällen die Erfolge der Schilddrüsenresektion auch in kosmetischer Hinsicht ausgezeichnet sind. Ein großer Teil der Versager bei der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen geht zu Lasten dieser Knotenstrumen. Damit wird es auch zusammenhängen, daß Versager häufiger

bei Frauen als bei Männern vorkommen Die Knotenstrumen sind bei Frauen doppelt so häufig Im übrigen fällt bei den hyperthyreotischen Knotenstrumen auch auf daß die Ersteinstellung mit antithyreoidalen Substanzen länger dauert und daß die toxischen Zeichen (Tachykardie Untergewicht) nicht so schnell schwinden Wie bereits erwähnt hängt dieser Umstand damit zusammen daß diese Knotenkröpfe im Gegensatz zur diffusen Basedowstruma ziemlich große Mengen von Kolloid speichern und somit über ein beträchtliches Hormondepot verfügen das bei Einsetzen der Behandlung ähnlich wie beim euthyreoten Menschen und Tier langsam ins Blut abgegeben wird Aus diesem Grunde dauert es bei den hyperthyreotischen Knotenstrumen länger bis ein euthyreoter Zustand erreicht wird

Ein gutes Kriterium für den wahrscheinlichen Dauererfolg der Therapie bei schon eingeleiteter Behandlung ist das Verhalten der Struma Verkleinert sie sich so ist die Erfolgsprognose als gut anzusehen Vergrößert sich die Schilddrüse so ist stets zu erwägen ob es nicht infolge zu hoher Dosierung bereits zu einer Hypothyreose gekommen ist die die Voraussetzung für eine Hyperplasie der Schilddrüse ist Ein Absinken auf hypothyreote Werte ist deshalb zu vermeiden

Noch einmal sei betont daß die Aussichten bei einer Erstbehandlung besser sind als bei einer zweiten und dritten Behandlung nach einem Rückfall Dies gilt aber in gleichem Maße für die chirurgische Behandlung Auch hier sinken die Chancen während die Häufigkeit operativer Schäden (Nebenschilddrüseninsuffizienz Rekurrensparese) ansteigt

Zur Frage der **Abgrenzung der chirurgischen gegen die internistische Behandlung** ist folgendes zu sagen Seit Einführung der kombinierten präoperativen Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen und Jod hat sich die **Operationsmortalität** weiterhin gebessert (s S 197) Die statistischen Angaben der verschiedenen Kliniken aus den letzten 10 Jahren schwanken wohl auch infolge ungleichmäßiger Zusammensetzung des Krankengutes (0 bis 8% *Thoren* und *Wijnbladh*) Man wird aber nicht fehlgehen wenn man annimmt daß die primäre Mortalität in Spezialkliniken unter 0 5% in allgemeinen Krankenhäusern vielleicht zwischen 2 und 5% liegt Die Häufigkeit der **Rückfälle** nach einer subtotalen Resektion hängt davon ab wie radikal der Eingriff durchgeführt wurde Wird die übliche schonendere Operationsmethode angewandt bei der man etwas mehr Gewebe zur Schonung des N recurrens und der Nebenschilddrüsen zurückläßt so sind die Rückfälle häufiger als nach sehr radikalen subtotalen Resektionen* Weiterhin sind die Dauerergebnisse hinsichtlich Rückfall und

* Die Untersuchungen des Jodstoffwechsels in dem nach subtotaler Schilddrüsenresektion verbleibenden Drüsenrest ergibt eigentümliche Verhältnisse die mit der Verminderung des Jodreservoirs in der resezierten Schilddrüse zusammenhängen (s auch S 145) Der hohe intrathyreoidale Jodumsatz der bereits vor der Operation bestand bleibt erhalten er ist unter Umständen noch sogar gesteigert Demgegenüber findet man klinisch einen euthyreoten Zustand insofern als der Grundumsatz sinkt und die klinischen hyperthyreotischen Erscheinungen verschwinden Dieser Zustand des postoperativen verminderten Jodpools ist durch einen der Hyperthyreose ähnlichen Verlauf der Radiojodaufnahme gekennzeichnet ferner durch ein unter Umständen stark erhöhtes PBI[131] als wesentliches Kennzeichen des pathologischen und beschleunigten Jodumsatzes Auf der anderen Seite findet man aber normale Werte für das chemisch bestimmte Hormon im Blut (Abb 9)

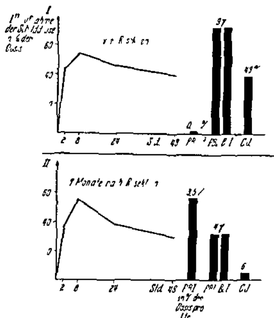


Abb. 9

Abb. 9. Verminderung des Jodreservoires der Schilddrüse mit erhöhtem intrathyreoidalem Jodumsatz nach Resektion einer *hyperthyreoten Struma*

Patient Günther N., 31 Jahre (18066/56). *Schwere Basedowsche Erkrankung* mit allen klinischen Zeichen, diffuse große Basedowstruma. Grundumsatz +49%, PBI und BEI auf 9,0 γ% erhöht. Schnelle Radiojodaufnahme der Schilddrüse mit typischem Abfall der Kurve nach 24 und 48 Stunden. Auffällig niedrige Werte für das PBI¹³¹ nach 48 Stunden. — Subtotale Resektion der Schilddrüse. Danach thyreotoxische postoperative Krise, die jedoch beherrscht werden kann. 7 Monate nach der Resektion euthyreoter Zustand mit normalem Grundumsatz und normalem Wert des eiweißgebundenen Jods im Serum. Die Kurve der Radiojodaufnahme zeigt jedoch den gleichen Typ wie vorher. Das PBI¹³¹ ist als Ausdruck des gesteigerten intrathyreoidalen Jodumsatzes jetzt auf 3,5% der Dosis pro Liter Serum erhöht. Infolge verminderten Jodreservoirs der Schilddrüse sind Jod- und Hormonumsatz in der Schilddrüse beschleunigt, während die Peripherie Euthyreose zeigt

verbleibender Hyperthyreose bei der diffusen Basedowstruma deutlich schlechter als bei der Knotenstruma mit Hyperthyreose. Nach einer Zusammenstellung von *Crile* und *McCullagh* ergeben sich die Zahlen der Tabelle 7. Die Angaben

Tabelle 7

Rückfälle nach Resektion hyperthyreotischer Strumen

(*Crile* und *Mc Cullagh* (1951)

	Zahl der Fälle	Konservative *Schilddrüsen*resektion Rückfälle in %	Radikale *Schilddrüsen*resektion Rückfälle in %
1. Hyperthyreose mit diffuser *Struma*	162	15	2,1
2. Hyperthyreose mit Knotenkropf	99	0	2,1
3. Alle Typen zusammen	261	8,6	2,1

der Statistiken liegen zwischen 1,8 und 11,4%. *Thorn* und *Wijnbladh* fanden in 59,7% der nachuntersuchten Fälle eine komplette Euthyreose, in 14,8% eine Euthyreose mit Restsymptomen.

Im allgemeinen muß man aber damit rechnen, daß die Häufigkeit der verbleibenden oder rückfälligen Hyperthyreosen nach Operation einer diffusen, nicht knotigen Basedowstruma relativ hoch ist, es sei denn, daß sehr radikal operiert

wird. Damit steigt aber, wie erwähnt, die Häufigkeit der postoperativen Hypothyreose, der Rekurrensschädigung und der Tetanie. Die beiden letzteren Schädigungen haben wir bei der medikamentösen Behandlung nicht zu fürchten. Der postoperative Rückfall tritt meist in den ersten zwei Jahren nach der Operation ein, kann aber auch noch später einsetzen. Mitunter wird er vom Patienten selbst gar nicht erkannt, sondern erst bei einer Nachuntersuchung festgestellt. Demgegenüber dürften die Dauerversager bei der Operation einer Knotenstruma mit Hyperthyreose nur bei etwa 1% liegen.

Mit einer postoperativen Tetanie ist auch bei bester Technik in 3% zu rechnen (*Bartels*). Sie kann sowohl durch Entfernung wie auch durch Gefäßschädigung der Nebenschilddrüsen hervorgerufen werden. Je intensiver man sucht, um so häufiger wird die Tetanie gefunden. Bestimmung des Serumkalziums genügt nicht. Leichte Symptome werden oft nicht spontan erwähnt. Die Tetanie beginnt meist zwischen dem ersten und sechsten Tage post op. und dauert zwischen einigen Tagen und mehreren Jahren. In 23% aller Fälle von einmal eingetretener Tetanie muß sie als dauernd angesehen werden. Bei der diffusen wie bei der adenomatösen Struma kommt sie gleich häufig vor. Bei wiederholten Operationen an der Schilddrüse ist das Auftreten einer Tetanie besonders zu befürchten.

Das postoperative Myxödem findet sich etwas häufiger, nämlich in 7% aller operierten Hyperthyreosen (*Bartels*). Bei 70% dieser Patienten handelt es sich um einen persistierenden, in den übrigen Fällen um einen vorübergehenden Zustand. Bei Zweitoperationen ist es doppelt so häufig wie bei Erstoperationen. Schweregrad und Dauer der Hyperthyreose haben keinen Einfluß auf das Auftreten. Es entwickelt sich in rund der Hälfte der Fälle in den ersten 3 Monaten, kann aber noch bis zu fünf Jahren nach der Operation in Erscheinung treten. In 1/5 der Fälle werden entsprechende Klagen von den Patienten gar nicht vorgebracht. Die Entscheidung bringen hier die Laboratoriumsmethoden wie Grundumsatz und Serumcholesterinbestimmung sowie die Untersuchung des eiweißgebundenen Jods. Handelt es sich um ein vorübergehendes Myxödem, so ist es meist vor Ablauf eines Jahres wieder verschwunden. Kleine prolongiert verabfolgte Jodgaben, wie sie besonders in den USA üblich sind, scheinen die Aktivität postoperativ stark herabzusetzen und den Übergang in das postoperative Myxödem zu fördern. *Dobyns* hält einen Rückfall in die Hyperthyreose nach Absetzen dieser Jodgaben für besonders oft gegeben. Eine postoperative Hypothyreose tritt besonders häufig dann auf, wenn die Struma eine starke Durchsetzung mit lymphoiden Zellen zeigt, so daß das Bild dem einer Struma lymphomatosa ähnelt. Dabei bleibt im Stumpf keine genügende Menge sezernierenden Schilddrüsengewebes zurück.

Aus diesen Erwägungen geht hervor, daß die Hyperthyreose mit knotiger Struma nach wie vor die Behandlungsdomäne des Chirurgen bleibt. Bei den diffusen Strumen wird man demgegenüber eine medikamentöse Behandlung einleiten, auch wenn man sich später zu einer Operation oder einer Radiojodbehandlung entschließen sollte. Dabei sind die Chancen für die Dauerheilung bei sehr großen Strumen geringer als bei kleinen. Durch die Schwere des Gesamtbildes darf man sich jedoch nicht von der medikamentösen Behandlung abhalten

lassen. Gerade bei schweren toxischen Krankheitsbildern mit Abmagerung und Tachyarrhythmie sieht man durchgreifende Besserungen. Trotzdem kommt man bei einer Anzahl dieser Kranken mit der internistischen Behandlung nicht zurecht und muß sie dem Chirurgen überweisen oder eine Radiojodbehandlung einleiten.

Wie ist dies zu erklären? Der wesentliche Grund liegt darin, daß die ambulante Überwachung der Dauerbehandlung, die ja über 10 Monate betragen soll, ungenügend ist. Reisen, interkurrente Infekte und dergleichen verleiten zum Aussetzen oder zu ungenügender Dosierung, oder die Behandlung wird überhaupt *abgebrochen*, bevor die Minimalzeit von 10 Monaten verstrichen ist. In anderen Fällen sind Intelligenz und Krankheitseinsicht nicht ausreichend. Ist die Zusammenarbeit mit dem Arzt fragwürdig, so sollte man auf die medikamentöse Behandlung am besten ganz verzichten. Manche Patienten, denen an einer schnellen Wiederherstellung liegt, lehnen von sich aus eine lange, sich über mehrere Monate erstreckende Behandlung mit häufigen Kontrollen ab und ziehen aus diesem Grunde die Operation oder die Radiojodbehandlung vor. Hier spielen soziale Gründe mitunter eine Rolle. Auch die Tatsache, daß möglicherweise unerwünschte Nebenwirkungen, auf die man die Patienten ja aufmerksam machen muß, auftreten können, hält manche von der medikamentösen Therapie ab. Wie stets in solchen Fällen muß man versuchen, den Patienten mit den möglichen toxischen Nebenerscheinungen vertraut zu machen, ohne eine hypochondrische Einstellung zu erzeugen.

Wägt man die *Vorteile der chirurgischen Behandlung gegen die der internistischen* ab, so spricht für das chirurgische Vorgehen die kurze Dauer der Behandlung ohne Nachbehandlung sowie die niedrige Quote der Rückfälle. Für die medikamentöse Methode spricht das Fehlen jeder Mortalität, das Fehlen bleibender Operationsschäden wie Rekurrensparese, postoperative Tetanie und Dauerhypothyreose infolge zu starker Verkleinerung der Schilddrüse. Zudem muß man berücksichtigen, daß dabei das Organ überhaupt intakt bleibt. Ein Punkt, auf den noch besonders hinzuweisen ist, ist die Anpassungsfähigkeit und Biegsamkeit der medikamentösen Behandlung. Sie schafft nicht wie die Operation endgültige *anatomische Verhältnisse*, *ist vielmehr entsprechend der jeweiligen Situation* zu steuern. Dies ist um so bedeutungsvoller, als bei der Hyperthyreose wie bei vielen endokrinen Erkrankungen phasenhafte Verlaufsformen nicht selten sind. Dies gilt besonders für die Pubertäts- und klimakterische Hyperthyreose. Man kann also einem Kranken mit antithyreoidalen Substanzen ohne große Schwierigkeit über eine hyperthyreotische Phase hinweghelfen, während sich eine endgültige Schilddrüsenverkleinerung, sei es durch Operation oder Radiojodbehandlung, als überflüssig erweist. Manche scheinbaren Dauererfolge mögen auf dieser besonderen Verlaufsform beruhen.

Aus dem *Gesagten geht hervor*, *daß man bei der Wahl der Behandlungsmethode* nicht schematisch vorgehen kann. Bei der medikamentösen Behandlung sind die oben erwähnten selegierenden Gesichtspunkte in größeren Serien noch gar nicht richtig berücksichtigt worden. Sehr wahrscheinlich kann man unter diesen Voraussetzungen auf eine weit höhere Ziffer der Dauererfolge kommen.

Fassen wir die Indikation zur Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen noch einmal zusammen so ergeben sich folgende Gesichtspunkte

A Absolute Indikation

1 Eine Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen ist stets angezeigt wenn es sich um eine Hyperthyreose bei Kindern und Jugendlichen handelt besonders bei der sogenannten Pubertat struma Hier liegt wirklich zumeist nur eine phasenhafte Verlaufsform vor eine Aktivitatssteigerung der Schilddruse die nach einiger Zeit ohnehin wieder abklingt Allerdings konnen mehrere Phasen beobachtet werden bis die Hyperthyreose endgultig verschwindet Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen paßt sich dieser Situation gut an und schafft keine endgultigen Verhaltnisse wie die subtotale Resektion Eine Behandlung mit Radiojod ist kontraindiziert Der Einfluß des Radiojods auf den wachsenden Organismus ist einmal noch nicht genugend bekannt außerdem wurde es sich auch hier um eine Maßnahme handeln die man nicht mehr ruckgangig machen kann

2 Auch die Behandlung der Hyperthyreose alterer Menschen wird man bevorzugt mit antithyreoidalen Substanzen vornehmen besonders wenn ausgepragte sklerotische Veranderungen an den Gefaßen vorliegen Operative Eingriffe nach dem 50 Lebensjahr sind mit einem hoheren Risiko verbunden sie bedeuten zudem einen Eingriff in den Lebensablauf der oft nur schwer uberwunden wird Hier liegt der Vorteil der antithyreoidalen Substanzen die ohne Unterbrechung der Lebens und Ernahrungsgewohnheiten gegeben werden konnen auf der Hand Es spricht aber auch nichts gegen die Verwendung des Radiojods nur ist die mogliche initiale Verschlimmerung der Hyperthyreose zu berucksichtigen Aber auch sie kann man durch Applikation antithyreoidaler Substanzen verhindern

3 Ähnliches gilt fur die Hyperthyreose bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzerkrankung (paroxysmale Tachykardie absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern mit und ohne Dekompensation) Hier kommt alles darauf an eine schnelle Besserung herbeizufuhren Die Radiojodbehandlung hat eine langere Wirkungslatenz Außerdem spricht auch hier die thyreotoxische Krise die in dieser Latenzzeit auftreten kann gegen die Anwendung dieses Verfahrens Da die subtotale Resektion wohl immer kontraindiziert ist bleibt nur die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen die — wie bereits angefuhrt — gerade hier ausgezeichnete und schnelle Besserungen herbeifuhrt Gegebenenfalls ist die Behandlung mit Radiojod anzuschließen

4 Auch bei Vorliegen einer Graviditat kommt wohl nur die Darreichung von antithyreoidalen Substanzen in Frage Jede ernste Hyperthyreose muß behandelt werden weil sie das Bestehen der Graviditat gefährdet Hinsichtlich der Radiojodspeicherung ist zwar angenommen worden daß die fetale Schilddruse das Radiojod erst von der 14 Woche an speichere Es sollte aber wohl selbstverstandlich sein daß man wahrend der ganzen Schwangerschaft kein Radiojod verwendet Ebenso wird man vom 5 bis 6 Monat an eine Gravide nur ungern

operieren. Dagegen hat man fast allgemein die anfänglichen Bedenken gegenüber der Verwendung antithyreoidaler Substanzen fallenlassen. Tierversuche hatten gezeigt, daß man Kröpfe beim Fötus erzeugen kann. Doch waren die verwendeten Dosen ungewöhnlich hoch und nicht mit den therapeutischen Dosen bei der menschlichen Hyperthyreose zu vergleichen. Immerhin soll man mit der Dosierung vorsichtig sein und nie bis an die Grenze der Hypothyreose gehen. Vielmehr wird man sich bemühen, den Kalorienverbrauch in einem Bereich zu halten, welcher dem Zustand der Gravidität gemäß ist. Da der Grundumsatz in der Gravidität leicht gesteigert ist und meist bei +25% liegt, soll man den thyreotoxisch erhöhten Grundumsatz nur etwa bis zu diesem Wert senken. *Lederer* behandelte 17, *Astwood* 19 Gravide mit Thiouracilpräparaten bzw. Methylmerkaptoimidazol; beide sahen keine Schädigung bei Mutter und Kind. Dagegen kann man die Behandlung nicht nach beendeter Schwangerschaft in der Stillperiode fortsetzen, da die antithyreoidalen Substanzen leicht in die Milch übergehen und so die Schilddrüse des Kindes beeinflussen können. Soll die Behandlung also post partum fortgesetzt werden, was wohl meistens der Fall ist, so muß man zu künstlicher Ernährung übergehen. Jetzt wird man sie nach den früher erörterten Regeln zu Ende führen. Oft ergibt sich aber auch nach Beendigung der Schwangerschaft und Absetzen der antithyreoidalen Therapie eine gute Spontanremission, so daß sich eine weitere Behandlung erübrigt.

*Als antithyreoidale Substanz ist während der Schwangerschaft das Propyl*thiouracil zu bevorzugen. Man verabfolgt etwa 300 mg in 3 Einzelportionen und geht nach Erreichen des euthyreoten Zustandes auf etwa die Hälfte zurück.

5. Die Operationsvorbereitung zur subtotalen Resektion soll stets mit antithyreoidalen Substanzen in Kombination mit Jod vorgenommen werden. Dies *ist auf S. 196 näher ausgeführt.*

6. Kommt es zu einem Rückfall nach der Schilddrüsenresektion, so ist die Therapie mit antithyreoidalen Substanzen die Methode der Wahl. Sie konkurriert nur, je nach Alter des Patienten, mit der Radiojodanwendung. Da nur noch wenig Schilddrüsengewebe übriggeblieben und die Gefahr der Rekurrensläsion und der postoperativen Tetanie größer als bei der ersten Operation ist, wird man eine nochmalige Operation nur bei besonders gelagerten Fällen, etwa bei einer Knotenneubildung, in Erwägung ziehen. Führt auch die lege artis und lange genug ausgeführte antithyreoidale Therapie zu einem Rückfall, so kommt in dritter Instanz die Behandlung mit Radiojod in Frage.

7. Wie schon besprochen, sind die Fälle von leichter Hyperthyreose mit diffuser Struma und mäßig erhöhtem Grundumsatz ein bevorzugtes Gebiet für die Therapie mit antithyreoidalen Substanzen. Anders liegen die Dinge aber bei vegetativ leicht erregbaren Menschen, die ja auch häufig hyperthyreotische Stigmata aufweisen, den Randendokrinopathien, bei denen aber eine eigentliche Überfunktion der Schilddrüse nicht nachzuweisen ist. Diese Kranken, die sich auch in psychischer Hinsicht vom echten Hyperthyreotiker unterscheiden, haben

keinen Nutzen von der antithyreoidalen Behandlung Man erzeugt überflüssigerweise eine Unterfunktion der Schilddrüse (wenn auch erst mit großen Dosen und langer Behandlungszeit) und eine Vergrößerung der meist nur leicht geschwollenen Schilddrüse ohne eine Besserung der Beschwerden zu erreichen Diese Fälle sind es gerade die die Therapie mit antithyreoidalen Substanzen in Mißkredit gebracht haben Daß es bei dieser oft leichtfertig und unsystematisch durchgeführten Therapie der vegetativen Labilität glücklicherweise so selten zu ernsthaften Schäden in Gestalt von Hypothyreose und Schilddrüsenproliferation kommt liegt an der erheblichen Resistenz der an sich gesunden Schilddrüse gegenüber den antithyreoidalen Substanzen und ihren großen Hormondepots Auf der anderen Seite darf man nicht verkennen daß sich unter einer solchen Randhyperthyreose doch mitunter echte Aktivitätssteigerungen der Schilddrüse verbergen Der Grundumsatz gibt bei leichter Steigerung keine Sicherheit der Beurteilung die Untersuchung des intrathyreoidalen Jodumsatzes deckt aber die leichte bestehende Hyperthyreose auf

B Relative Indikation

1 Bei der Behandlung der diffusen hyperthyreotischen Struma ist der medikamentösen antithyreoidalen Behandlung eine wesentliche Konkurrenz in Gestalt der Radiojodbehandlung erwachsen Diese letztere ergibt ganz ausgezeichnete Ergebnisse und ist überhaupt wohl im allgemeinen die Methode der Wahl Doch gibt es eine Reihe von Kontraindikationen die auf Seite 188 erörtert werden Bei großen diffusen hyperthyreotischen Strumen sind die Erfolge der Radiojodtherapie und der chirurgischen Behandlung ganz zweifellos besser als die der antithyreoidalen Stoffe Man wird in diesen Fällen diese letztere Behandlung nur bei Vorliegen besonderer Indikationen durchführen etwa bei Jugendlichen oder im Klimakterium oder wenn ernsthafte Gründe gegen die Durchführung der beiden anderen Verfahren sprechen Auch wird man in solchen Fällen die Intelligenz des Patienten die Aussicht auf die Zusammenarbeit mit dem Arzt und seine soziale Stellung kritisch berücksichtigen müssen Im allgemeinen sind also diese Patienten der Radiojodtherapie oder dem Chirurgen zuzuführen Es spricht aber nichts dagegen bei solchen schweren Hyperthyreosen zunächst einen Versuch der antithyreoidalen Behandlung vorzunehmen da die Möglichkeit der Radiojodtherapie und der Operation noch immer offen bleibt

2 Die kleine mehrknotige hyperthyreotische Struma bietet obwohl anatomisch verschieden in pathophysiologischer Hinsicht keinen grundsätzlichen Unterschied gegenüber der diffusen hyperthyreotischen Struma In beiden Fällen sind die Anzeichen der Hyperaktivität nachzuweisen Dabei ist es bei uns anscheinend im Gegensatz zu den USA ausgesprochen selten daß der Knoten die Stätte der Hypersekretion von Schilddrüsenhormon darstellt (sogenanntes heißes Adenom) Die mit der Radiojodmethode angefertigten Aktivitätskarten zeigen vielmehr daß es das umgebende diffuse Schilddrüsenparenchym ist das für die Überfunktion verantwortlich zu machen ist Auch in dieser Hinsicht besteht also keine prinzipielle Differenz Die Knotenstrumen trifft man allerdings mehr bei älteren Personen Gewöhnlich bestehen die Knoten aber schon lange

Zeit, ehe es zu einer Aktivierung, einer sogenannten Basedowifizierung des umgebenden Gewebes kommt.

Angesichts einer solchen kleinen mehrknotigen hyperthyreotischen Struma ist die Entscheidung, welche Therapie einzuschlagen ist, gewöhnlich nicht leicht. Wenn nicht äußere Momente dagegen sprechen, wird man auch hier eine medikamentöse Therapie durchführen. Man muß dabei aber bedenken, daß die Chancen, eine rückfallfreie Remission zu erzielen, noch geringer sind als bei einer diffusen Struma. Auch tritt der antithyreoidale Effekt verzögert ein, so daß längere Zeit zur Einstellung benötigt wird. Schließlich muß man an ein unbemerktes substernales Wachstum des Knotens denken. Man hat also hier mehrere Momente gegeneinander abzuwägen. Im übrigen kann man aber auch in diesen Fällen durchaus mit einem Erfolg der antithyreoidalen Therapie rechnen, sofern sie konsequent durchgeführt wird.

C. Kontraindikation

Bei einer Reihe von Zustandsbildern ist die Dauertherapie mit antithyreoidalen Substanzen nicht ratsam, z. T. sogar kontraindiziert. Dies ist bei **substernalen und intrathorakalen Strumen** der Fall, bei denen eine Vergrößerung unter der medikamentösen Behandlung nicht immer leicht festzustellen ist und zu einer Kompression der Trachea und der großen Gefäße führen kann. Auch große ein- oder mehrknotige Strumen gehören in die Hand des Chirurgen, da antithyreoidale Therapie in solchen Fällen keinen Erfolg verspricht. Es sei aber betont, daß man auch hier präoperativ die kombinierte Therapie, zunächst mit antithyreoidalen Substanzen, dann zusätzlich mit Jod durchführt. Die Schilddrüse reagiert auch hier mit einer Herabsetzung ihrer Funktion, und für den Chirurgen ist es ein großer Vorteil, den Kranken in euthyreotem Zustand zu operieren.

k) Behandlung bei Vorliegen besonderer Bedingungen

Auf die Behandlung Jugendlicher, älterer Menschen und gravider Frauen wurde schon im letzten Abschnitt eingegangen. Eine besondere Situation stellt das **Klimakterium** dar. Es ist bekannt, daß in Lebensabschnitten mit eingreifender Umstellung in der Sexualsphäre Hyperthyreosen aller Schattierungen besonders häufig auftreten. Neben der Pubertät gilt dies besonders für die Kastration und die Menopause. Die klimakterischen Erscheinungen mit ihren mannigfaltigen vasomotorischen Beschwerden gleichen den hyperthyreotischen oft so stark, daß sie nur schwer auseinanderzuhalten sind. Dementsprechend kann man auch mit Zufuhr von Östrogen oft, aber nicht immer, gute Besserung der subjektiven Beschwerden erzielen (*Oberdisse* und *Leu*). Dies trifft auch für jüngere Frauen und in gewissem Umfange für Männer zu. Die besseren Erfolge liegen aber zweifellos vor und besonders nach dem Klimakterium. Man wird also bei der klimakterischen Hyperthyreose zunächst eine Behandlung mit weiblichem Sexualhormon (besser noch mit einer Kombination von weiblichem und männlichem Sexualhormon) durchführen und eine Therapie mit antithyreoidalen Substanzen anschließen, wenn die Hormonbehandlung nicht zum Ziele führt. Eingreifende und endgültige Maßnahmen wie Resektion und Radiojodbehandlung kommen in

der klimakterischen Situation ebensowenig wie bei der Pubertatshyperthyreose in Frage da man hier ganz besonders mit einer passageren Aktivierung der Schilddrusenfunktion rechnen muß

Hyperthyreose und **Diabetes mellitus** treten gelegentlich zusammen auf *Joslin* beobachtete es bei einem großen diabetischen Krankengut in 1% der Falle Eine besondere Beziehung scheint aber zwischen beiden Krankheiten nicht zu bestehen abgesehen davon daß sich beide gewiß ungunstig beeinflussen was in der Vorinsulinara entscheidend ins Gewicht fallen mochte jetzt aber keine so große Rolle mehr spielt da wir beide Erkrankungen durch Insulin antithyreoidale Substanzen oder Operation zu beherrschen wissen

Sehr lehrreich war uns ein Paar eineiiger Zwillinge zwei ? jahrige Schwestern von denen die erste mit 31 Jahren an einer schweren Hyperthyreose die 2 Jahre spater durch Operation dauerhaft geheilt wurde erkrankte wahrend bei der zweiten die Hyperthyreose mit 43 Jahren zum Ausbruch kam *(Birkle)* Bei beiden trat im 51 bzw im 53 Lebensjahr ein schwerer progredienter insulinbedurftiger Diabetes auf der in seinem Ablauf ubrigens auch im Auftreten einer Lipodystrophie nach Insulininjektion bei beiden Schwestern die großte Ahnlichkeit aufwies Obwohl nun bei der ersten Probandin die Hyperthyreose durch Operation voll ausgeglichen war (bei der zweiten geschah dies erst spater durch Methylthiouracil) verlief der Diabetes bei der zweiten im Hinblick auf Insulinbedarf Kohlehydrattoleranz und bilanz nicht schwerer Man konnte nur feststellen daß die Stoffwechsellage vielleicht etwas labiler war Auch als bei der zweiten Probandin der Grundumsatz unter Methylthiouracilbehandlung von +75 auf +19 absank anderte sich der Charakter des Diabetes nicht Die Beobachtung ist besonders aufschlußreich weil man ja bei beiden die gleiche Erbanlage voraussetzen darf

Daß es zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage kommen kann wenn sich ein Myxodem entwickelt zeigt der folgende Fall

Frau Elfriede F 33 J (14119/57) Familie mit Diabetes nicht belastet Im Alter von 24 Jahren Manifestation eines mittelschweren Diabetes Zur Einstellung werden insgesamt 48 E Depot Insulin benotigt 195. entwickelt sich ohne erkennbare Ursache zugleich mit einer Anamie eine klassische Hypothyreose Gewichtsanstieg von 62 9 kg auf 68 5 kg Grundumsatz —26 Cholesterin 276 mg I BI 1 6 γ Die Stoffwechsellage bessert sich so weit daß die Insulinmenge auf 16 E gesenkt werden kann 1957 erfolgt Substitution mit taglich 50 γ Trijodthyronin dabei fallt das Gewicht auf 60 kg ab Es tritt wiederum eine Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage ein die jetzt 32 E Insulin erforderlich macht

Die Behandlung der mit Diabetes kombinierten Hyperthyreose richtet sich was Indikation Auswahl des Praparates usw angeht nach den auch sonst anzuwendenden Grundsatzen

l) Andere antithyreoidal wirkende Substanzen

Versagen die antithyreoidalen Substanzen bei der Behandlung der Hyperthyreose oder kommt es zu Erscheinungen der Unvertraglichkeit die zum Absetzen des Praparates zwingen so steht uns noch eine weitere Gruppe von Stoffen zur Verfugung die in ihrer Wirksamkeit zwar nicht so gunstig zu beurteilen ist wie die besprochenen antithyreoidalen Substanzen aber in bestimmten Fallen doch auch Anwendung finden kann Es handelt sich um eine Gruppe anorganischer Stoffe deren Wirkungsmechanismus im pharmakologischen Abschnitt S 94 dargestellt ist Im Prinzip wird auch hier die Hormonsynthese in der Schilddruse gehemmt so daß auch sie potentiell kropferzeugende Stoffe sind

Von *Wyngaarden*, *Wright* und *Ways* stammt die Erkenntnis, daß das Jod unter der Einwirkung dieser Stoffe wieder freigesetzt wird, wenn es vorher gespeichert wurde. Dies ist auch nach vorhergehender Behandlung mit Thiourazilderivaten der Fall. Wie bei allen antithyreoidalen Substanzen kommt es nur dann zur Hyperplasie der Schilddrüse, wenn die hypothyreote Zone erreicht und der Hypophysenvorderlappen damit zu übermäßiger Abgabe von thyreotropem Hormon angeregt wird. Die Hyperplasie läßt sich dementsprechend bei fehlender Hypophyse nicht erzielen (*Kleinsorg* und *Kruskemper*).

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das **Kaliumperchlorat**, das von *Stanbury* und *Wyngaarden* 1952 in die Therapie eingeführt wurde, nachdem sie gezeigt hatten, daß man mit 100 mg Kaliumperchlorat für 6 Stunden die Aufnahme von Radiojod in die Schilddrüse verhindern kann. Untersuchungen an einem größeren Krankengut von Hyperthyreose liegen bisher von *Codley* und *Stanbury*, *Morgans* und *Trotter* und *Kleinsorg* und *Kruskemper* vor. Toxische Nebenerscheinungen scheinen in der Tat ungewöhnlich selten zu sein. Bisher wurde nur über gelegentliche Oberbauchbeschwerden, nie aber über Knochenmarksschädigungen berichtet. Jedoch wird man weitere Untersuchungen abwarten müssen.

Das eiweißgebundene Jod im Serum sinkt in einem Zeitraum von etwa 4 Wochen (mit einer allerdings weiten Schwankungsbreite) zuverlässig zur Norm ab. Der Grundumsatz normalisiert sich in etwa 4 bis 8 Wochen. Die 48-Stunden-Radiojodaufnahme, die bei *Codley* und *Stanbury* vor der Behandlung im Mittel 77,5% betrug, sank auf 15,9%, also in den Bereich der Norm ab. Als Beispiel sei der Behandlungserfolg bei einer jungen Frau mit Hyperthyreose angeführt (Abb. 10).

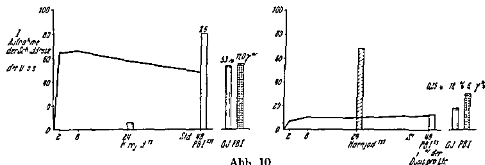


Abb. 10

Wirkung von Natriumperchlorat auf die hyperthyreotische Schilddrüse

Frau Doris W. (6693/57), 25 Jahre. Seit einem Partus vor 2 Jahren Gewichtsabnahme, Haarausfall, Reizbarkeit, Herzjagen in Anfällen, Zunahme des Halsumfanges und Vortreten der Augen, Wärmeüberempfindlichkeit. — Befund: 163 cm, 47,6 kg. Exophthalmus, Glanzaugen, Tremor, diffuse weiche Schilddrüsenvergrößerung. Grundumsatz +53%. — Da Methylmerkaptobenzimidazol mit Auftreten eines Exanthems beantwortet wurde, Verabfolgung von Natriumperchlorat in Form von Irenal 1,2 g täglich. Absinken des Grundumsatzes auf +4,6%, des PBJ von 11 γ% auf 4,7 γ%, der Pulsfrequenz von 110 auf 90/Min. Wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens. Kein Rückgang der Struma. — Die typisch hyperthyreotische Kurve der Radiojodaufnahme wird auf subnormale Werte gedrückt, die Harnausscheidung des Radiojods steigt erheblich an, das PBI (nach 48 Stunden) fällt von 1,6 auf 0,25% ab.

Über den Erfolg der Dauerbehandlung läßt sich noch nichts Endgültiges sagen. Bei den letzterwähnten Autoren führte ein Absetzen der Therapie nach 28 Wochen zu einem Rückfall, der durch Fortführung der Therapie sofort wieder zu beherrschen war. Nach 52 Wochen führte ein erneutes Absetzen nicht zu einem Rückfall.

Morgans und *Trotter*, die über eine Serie von 108 mit Kaliumperchlorat behandelten Patienten verfügen, halten es für empfehlenswert und wirksam, wenn auch in etwas geringerem Maße als etwa Methylthiouracil.

Zur Operationsvorbereitung ist das Kaliumperchlorat im Gegensatz zu den Thiouracilen nicht geeignet, da es sich nicht mit einer Jodvorbehandlung kombinieren läßt. Bei alleiniger Kaliumperchloratgabe ist die Drüse in gleicher Weise vermehrt vaskularisiert wie bei Vorbehandlung mit einem Thiouracilderivat. Nur kann man die vermehrte Vaskularisierung in letzterem Fall sehr gut mit Jod in beschriebener Weise unterdrücken. Bei der Kaliumperchloratbehandlung ist dies ebenfalls möglich. Man kommt dabei aber in den Bereich so hoher Blutjodkonzentrationen, daß die durch Kaliumperchlorat errichtete Jodbarriere in der Schilddrüse übersprungen wird und die Schilddrüse von neuem anfängt, Hormone in erhöhtem Maße zu bilden. Aus diesem Grunde werden bei zusätzlicher Jodapplikation akute Rückfälle in die Hyperthyreose beobachtet. Dabei ist es sehr fraglich, ob es gelingt, eine solche Blutjodkonzentration zu erzielen, daß die Blutüberfüllung der Schilddrüse gehemmt, die Jodaufnahme aber noch nicht gesteigert wird. Es ist also richtig, die Operationsvorbehandlung in bewährter Weise mit Methylmerkaptoimidazol und Jod vorzunehmen.

Ist der Patient mit Jod vorbehandelt oder besteht ein hyperthyreoter Knotenkropf, so ist die Reaktion auf Kaliumperchlorat genau wie bei anderen antithyreoidalen Substanzen infolge Jod- bzw. Hormonspeicherung verzögert.

Man darf also zusammenfassend feststellen, daß die Behandlung mit Thiouracilderivaten (bei der bereits erwähnten Indikationsstellung) derjenigen mit Kaliumperchlorat im allgemeinen vorzuziehen ist. Eine Ausnahme bilden nur Krankheitsbilder, bei denen die ersteren zu toxischer Reaktion führen. In diesen Fällen ist eine Behandlung mit Kaliumperchlorat angezeigt.

Da Kaliumperchlorat und die Thiouracile einen differenten Angriffspunkt an der Schilddrüse haben, sich im übrigen aber in ihrer Wirkungsweise ergänzen, ist ein kombiniertes Behandlungsverfahren sehr zu erwägen.

Das Kaliumperchlorat wird oral verabfolgt. Um die Stoffwechsellage zu normalisieren, sind je nach Situation 0,4 bis 1,2 g pro Tag erforderlich. Das Medikament wird in drei Einzeldosen von je 200 bis 400 mg alle 8 Stunden gegeben. Nach Erreichung des euthyreoten Zustandes kann man die Dosis langsam reduzieren. Jedoch liegen über die Höhe der Erhaltungsdosis noch nicht ausreichende Erfahrungen vor.

Gegenüber dem Kaliumperchlorat spielen die übrigen Vertreter dieser Gruppe eine weit geringere Rolle. Ihre Wirkung ist wohl im Tierversuch bekannt, in ihrer klinischen Bedeutung sind sie aber bisher nur wenig untersucht. Unter

diesen anorganischen Verbindungen ist das **Rhodanid** die bekannteste. In ähnlicher Weise wirken Chlorate, Jodate, Perjodate und Nitrate. Sie alle verhindern die Jodspeicherung in der Schilddrüse und sind imstande, bereits gespeichertes Jod aus der Schilddrüse wieder auszupressen. Über die antithyreoidale Wirkung von brom- und fluorhaltigen Stoffen wird im pharmakologischen Abschnitt (S. 92) berichtet. Sie haben nie die überzeugende Wirkung der Thiouracile und der Perchlorate erreicht. Über das Kalzium, das unter bestimmten Bedingungen (Jodzufuhr an der unteren Grenze der Norm) ebenfalls als strumigene Substanz wirken kann, liegen noch keine klinischen Beobachtungen vor. Nach *Taylor* hat es einen anderen Wirkungsmechanismus als Perchlorat, da es die Hormonsynthese zu hemmen scheint. Auch nach Verabfolgung von Paraaminosalicylsäure, Butazolidin, Sulfonamiden und Sulfonylharnstoff in hoher Dosierung kann man einen antithyreoidalen und strumigen Effekt beobachten. Eine therapeutische Verwendung hat sich bisher nicht ergeben.

Eine weitere wirksame Substanz, von der man allerdings noch nicht weiß, ob sie klinische Bedeutung erlangen wird, ist das **Amphenon**, eine synthetische Verbindung, die chemisch eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Stilböstrol hat. Im Tierversuch findet man außer einer Einwirkung auf die Genitalorgane eine Vergrößerung von Schilddrüse und Nebennierenrinde, die durch vorherige Exstirpation der Hypophyse vermieden werden kann. Die kropferzeugende Wirkung des Amphenons kann wie bei den antithyreoidalen Substanzen durch Verabfolgung von Schilddrüsenhormon unterdrückt werden. Auch die Vergrößerung der Nebennierenrinde kann man durch Cortison verhindern. Sowohl die Vergrößerung der Schilddrüse wie die der Nebennierenrinde scheint also über die glandotrope Funktion der Hypophyse zu erfolgen, während die Stimulierung der Genitalorgane offenbar auf direktem Wege vor sich geht. Weitere Tierversuche haben gezeigt, daß das Amphenon die Aufnahme des radioaktiven Jods in die Schilddrüse verhindert, weniger aber durch Unterdrückung der Speicherfunktion als vielmehr dadurch, daß es die Einlagerung des Jods in das jodfreie organische Gerüst unterdrückt. Also auch in diesem Punkt bestehen Ähnlichkeiten zum Wirkungsmechanismus der Thiouracile. Doch ist die Wirksamkeit des Amphenons geringer. Einen ganz ähnlichen Effekt konnte man sowohl am euthyreoten wie beim hyperthyreoten Menschen feststellen; hier war mit größeren Dosen sogar die Speicherung des radioaktiven Jods in der Schilddrüse komplett zu unterdrücken. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob diese Substanz für die Klinik brauchbar ist (*Vlym, Selenkow, Rivera* und *Thorn*).

Wie bei der Behandlung der thyreotoxischen Krise dargelegt wird, hat die Darreichung von **Glucocorticoiden** in dieser Situation einen günstigen Effekt, besonders wenn sie in hoher Dosierung, unter Umständen auch intravenös gegeben werden. Hier mag es sich aber wenigstens zum Teil um eine echte Substitutionswirkung handeln, da als auslösende Ursache der Krise fast immer ein Streß (z. B. als Operationsfolge) mit einer Erschöpfung der Nebennierenrindenfunktion nachzuweisen ist. Zum anderen Teil tritt aber auch die bereits beschriebene Hemmwirkung der Cortisone auf das Hypophysenschilddrüsensystem (s. S. 58) in Kraft. Bei euthyreoten Menschen und Tieren läßt sich zeigen, daß unter der

Wirkung von Cortison Hydrocortison Prednison und Prednisolon nicht nur die Speicherung von J^{131} in der Schilddrüse gehemmt wird und der Spiegel des eiweißgebundenen Jods absinkt (dies konnte durch die von diesen Stoffen bewirkte höhere Jodausscheidung im Urin bewirkt sein!) sondern daß auch eine Erniedrigung der Konversionsrate und eine Verlängerung der biologischen Halbwertzeit des intrathyreoidalen Jods stattlaben Die erdrosselnde Wirkung kommt über die Hemmung der Thyreotropinsekretion zustande (*Scherer* und *Siefring*) Bei den zahlreichen Formen von schwerer Hyperthyreose bei denen die Schilddrüsenhypophysenbeziehung wahrscheinlich gar keine Rolle spielt ist der Wirkungsmechanismus nicht klar Die Wirkung ist auch noch wenig untersucht worden Jedoch geben *Hill Reiss Forsham* und *Thorn* an daß einerseits die Nebennierenrinde bei Hyperthyreotikern in gleicher Weise wie beim Gesunden auf ACTH anspricht (Eosinophilensturz) daß aber andererseits nach einer kurzdauernden Verschlimmerung der Hyperthyreose die sich in einem Ansteigen des Grundumsatzes ausdrückt sowohl ACTH wie auch Cortison die Schilddrüsenfunktion herabsetzen und zwar dann am stärksten wenn die Hyperthyreose noch nicht lange bestand und wenn die Nebennierenrinde besonders gut auf ACTH ansprach In eigenen Untersuchungen ergab sich bei der Hyperthyreose eine inkonstante und wenig zuverlässige Wirkung Als Routineverfahren kommt diese Behandlung keinesfalls in Frage Sie wird stets wenigen Spezialfällen vorbehalten bleiben Die Wirkung auf den Jodumsatz der Schilddrüse sei an einem Beispiel (Abb 11) erläutert

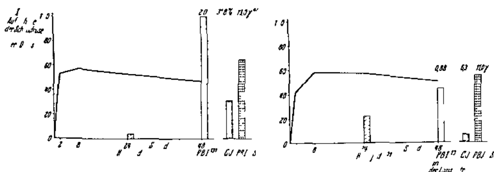


Abb 11

Behandlung einer Hyperthyreose mit Prednison

Frau Brigitta St 24 Jahre (6412/57) Mutter zeigte in den Wechseljahren Schilddrüsenüberfunktion ohne Kropfbildung Menarche mit 14 Jahren stets unregelmäßiger Zyklus mit Intervallen von 3—4 Monaten mehrfache Hormonbehandlung — Nach einer Abrasio wegen starker Cervicalblutung im Oktober 1956 bds Exophthalmus Gewichtsabnahme um 7 kg Unruhe Herzklopfen Herjagen Schweißausbrüche und Hitzegefühl Anschwellung des Halses Befund 161 cm 55 kg Feuchte warme Hände Hyperhidrosis bds Lagophthalmus Hertel 190 17 mm bds Graefe Moebius Stellwag + Tremor kleine diffuse Struma — Grundumsatz +31 Radiojodtest Hyperthyreose Cholesterin 120 mg — Behandlung mit 100 mg Prednison abfallend in 12 Tagen Danach Besserung des klinischen Befundes Absinken des Grundumsatzes in geringem Grade auch des PBI und des PBI¹ ¹ Die Radiojodaufnahme bleibt im wesentlichen aber gleich Nachfolgende Behandlung mit MMI hat ausgezeichneten Erfolg

diesen anorganischen Verbindungen ist das **Rhodanid** die bekannteste In ähnlicher Weise wirken Chlorate Jodate Perjodate und Nitrate Sie alle verhindern die Jodspeicherung in der Schilddrüse und sind imstande, bereits gespeichertes Jod aus der Schilddrüse wieder auszupressen Über die antithyreoidale Wirkung von brom und fluorhaltigen Stoffen wird im pharmakologischen Abschnitt (S 92) berichtet Sie haben nie die überzeugende Wirkung der Thiouracile und der Perchlorate erreicht Über das Kalzium das unter bestimmten Bedingungen (Jodzufuhr an der unteren Grenze der Norm) ebenfalls als strumigene Substanz wirken kann liegen noch keine *klinischen Beobachtungen vor* Nach *Taylor* hat es einen anderen Wirkungsmechanismus als Perchlorat da es die Hormonsynthese zu hemmen scheint Auch nach Verabfolgung von Paraaminosalicylsäure Butazolidin Sulfonamiden und Sulfonylharnstoff in hoher Dosierung kann man einen *antithyreoidalen* und strumigen *Effekt* beobachten Eine therapeutische Verwendung hat sich bisher nicht ergeben

Eine weitere wirksame Substanz von der man allerdings noch nicht weiß ob sie klinische Bedeutung erlangen wird ist das **Amphenon** eine synthetische Verbindung die chemisch eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Stilböstrol hat Im Tierversuch findet man außer einer Einwirkung auf die Genitalorgane eine Vergrößerung von Schilddrüse und Nebennierenrinde die durch vorherige Exstirpation der Hypophyse vermieden werden kann Die kropferzeugende Wirkung des Amphenons kann wie bei den antithyreoidalen Substanzen durch Verabfolgung von Schilddrüsenhormon unterdrückt werden Auch die Vergrößerung der Nebennierenrinde kann man durch Cortison verhindern Sowohl die Vergrößerung der Schilddrüse wie die der Nebennierenrinde scheint also über die glandotrope Funktion der Hypophyse zu erfolgen während die Stimulierung der Genitalorgane offenbar auf direktem Wege vor sich geht Weitere Tierversuche haben gezeigt daß das Amphenon die Aufnahme des radioaktiven Jods in die Schilddrüse verhindert weniger aber durch Unterdrückung der *Speicherfunktion* als *vielmehr* dadurch daß es die Einlagerung des Jods in das jodfreie organische Gerüst unterdrückt Also auch in diesem Punkt bestehen Ähnlichkeiten zum Wirkungsmechanismus der Thiouracile Doch ist die Wirksamkeit des Amphenons geringer Einen ganz *ähnlichen Effekt konnte man sowohl am euthyreoten wie beim hyperthyreoten* Menschen feststellen hier war mit größeren Dosen sogar die Speicherung des radioaktiven Jods in der Schilddrüse komplett zu unterdrücken Weitere Untersuchungen müssen zeigen ob diese Substanz für die Klinik brauchbar ist *(Ulym Selenkow Rivera und Thorn)*

Wie bei der Behandlung der thyreotoxischen Krise dargelegt wird hat die Darreichung von **Glucocorticoiden** in dieser Situation einen günstigen Effekt besonders wenn sie in hoher Dosierung unter Umständen auch intravenös gegeben werden *Hier mag es sich aber wenigstens zum Teil um eine echte Substitutions*wirkung handeln da als auslösende Ursache der Krise fast immer ein stress (z B als Operationsfolge) mit einer Erschöpfung der Nebennierenrindenfunktion nachzuweisen ist Zum anderen Teil tritt aber auch die bereits beschriebene Hemmwirkung *der Cortisone auf das Hypophysenschilddrüsensystem* (s S 58) in Kraft Bei euthyreoten Menschen und Tieren läßt sich zeigen daß unter der

Penicillin Streptomycin Bluttransfusionen und Gaben von Vitaminen als B-Komplex B$_{12}$ und C durchgeführt In vielen Fällen hat sich die Verabreichung von Cortison bewährt Es wird jetzt besser durch Prednison in einer Tagesdosis von etwa 40—80 mg ersetzt Eine ACTH-Behandlung ist wie üblich anzuschließen *um den Bremseffekt auf die Nebennierenrinde zu mildern In jedem Fall ist* die mesenchymale abwehrhemmende Wirkung dieser Stoffe zu berücksichtigen Sie sind deshalb nur in Verbindung mit Antibioticis anzuwenden die einige Tage länger als das Prednison gegeben werden

Demgegenüber sind unerwünschte Einwirkungen auf das rote Blutbild in Form von Anämien ungewöhnlich Ebenso gehört eine erhöhte Blutungsbereitschaft infolge Thrombozytopenie zu den Seltenheiten

An der **Haut** finden sich am häufigsten makulöse papulöse oder urtikarielle Exantheme Meist sind sie flüchtig und verschwinden trotz fortgesetzter Gabe der antithyreoidalen Substanz In anderen Fällen zwingen sie aber das Mittel zu wechseln in schweren Fällen sogar es ganz abzusetzen Das Exanthem kann von einem Fieberanstieg begleitet sein Im Differentialblutbild kann dabei eine Eosinophilie beobachtet werden Auch kann es zu Haarausfall kommen

Von seiten des **Magen-Darm-Kanals** sind Durchfälle Übelkeit und Erbrechen die häufigsten Nebenerscheinungen von seiten des **Nervensystems** Kopfschmerzen und polyneuritische Erscheinungen mit Parästhesien Schwellungen der Lymphknoten und der Gelenke kommen vor während ödematöse Schwellungen an Gesicht und Händen wohl anders zu bewerten sind und schon den Eintritt in die hypothyreote Zone anzeigen

Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die wichtigsten Nebenreaktionen kann bei der Vielfalt der Erscheinungen allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen

Tabelle 8
Unerwünschte Nebenerscheinungen

1 **Allgemeinerscheinungen**	2 **Haut**	3 **Knochenmark**
Fieber	Exantheme	Leukopenie
Gelenkschmerzen	Erytheme	Granulozytopenie
und schwellungen	Urticaria	Agranulozytose
	Purpura	Anämie
		Thrombozytopenie
4 **Lymphatisches System**	5 **Gastrointestinaltrakt**	6 **Augen**
Lymphknotenschwellung	Durchfälle	Keratitis
	Übelkeit	Conjunctivitis
	Erbrechen	Zunahme des
7 **Nervensystem**	Stomatitis	Exophthalmus
Polyneuritis	Pharyngitis	
Kopfschmerzen	Ikterus	

Bezüglich der Nebenreaktionen bei den einzelnen Stoffen sei auf das Kapitel Wahl der antithyreoidalen Substanzen und auf Tabelle 5 verwiesen Wenn die Häufigkeit aller Nebenerscheinungen beim Methylthiouracil bei etwa 8% liegt so

m) Unerwünschte Nebenerscheinungen

Die Toxizität der zuerst verwandten Substanz des Thiouracils war so groß, daß man es aus der Therapie ganz ausschaltete. Die unerwünschten Reaktionen erstreckten sich auf

die blutbildenden Organe
den Kreislauf
die Haut
das zentrale und periphere Nervensystem
das gastrointestinale System und
die Leber.

Sie kamen beim Thiouracil in ihrer Gesamtheit, die leichteren eingerechnet, *in 10 bis 18% aller Behandlungsfälle vor. Die große Häufigkeit dieser Reaktionen* mag in der Anfangszeit an der zu hohen Dosierung gelegen haben. Die Toxizität der Substanz trägt aber den anderen Teil der Schuld. Die Substanzen, die jetzt in Gebrauch sind, sind wesentlich verträglicher; unerwünschte Nebenreaktionen kommen aber auch jetzt noch vor. Man darf sagen, daß bisher noch keine wirksame *antithyreoidale Substanz gefunden wurde, die ganz frei von Nebenerscheinungen ist.*

Die bei weitem unerfreulichste Nebenerscheinung ist die auf das Knochenmark. In Form von Leukopenie wird sie auch bei Propylthiouracil, dem am wenigsten giftigen dieser Stoffe, beobachtet. Bei Methylthiouracil und Methylmerkaptoimidazol kommen sie etwas häufiger vor. Man spricht in diesem Zusammenhang *von einer Leukopenie, wenn die Gesamtleukozytenzahl unter 4000 mm³*, von einer Granulozytopenie, wenn die Granulozyten im Differentialblutbild unter 45% absinken. Es ist dabei zu bedenken, daß Leukozyten und Granulozyten bei der Hyperthyreose an sich eher etwas unter dem Durchschnitt liegen. Meist treten diese Erscheinungen erst nach einigen Monaten der Behandlung, im Durchschnitt *nach 4 Monaten (Wang und Asper) auf. Die Leukozytenzahlen sind* gewöhnlich nach einigen Tagen wieder normal, ohne daß an der Therapie etwas geändert wird. Ein solches Absinken kann sich aber wiederholen. Das gleiche gilt von den Granulozytopenien. Auch sie regenerieren meist spontan. Häufige Blutbildkontrollen müssen aber bei Absinken der Werte durchgeführt werden. Während diese flüchtige Leukopenie ein vergleichsweise harmloses Ereignis ist, wird eine Agranulozytose um so ernster zu bewerten sein, zumal sie plötzlich ohne Vorboten auftreten kann, ohne daß man durch langsames Abfallen der Leukozyten gewarnt worden wäre. Immerhin ist es ein seltenes Ereignis, dessen Häufigkeit auf unter 0,5% zu schätzen ist. Es scheint, daß man mit einer Agranulozytose um so eher zu rechnen hat, je höher die verwandte Dosis ist und je länger sich der Zeitraum erstreckt, in dem sie verabfolgt wurde. In unserem eigenen Krankengut trat unter 204 Fällen bisher keine Agranulozytose auf. Bei der ambulanten Dauerbehandlung muß man aber die Kranken auf diese mögliche Komplikation und ihre Vorboten aufmerksam machen. Anginen, Ulzerationen, trockenes und kratzendes Gefühl im Halse, Lymphdrüsenschwellungen sollen sie veranlassen, sofort den Arzt aufzusuchen. *Ist eine Agranulozytose aufgetreten, so ist selbstverständlich* das Präparat abzusetzen. Die Behandlung wird unverzüglich mit hohen Dosen

Gruppe ließ sich wohl eine deutliche Besserung erzielen von einem euthyreoten Zustand konnte bei Beginn der Operation aber keine Rede sein Für gewöhnlich wurde auch bereits operiert wenn der Grundumsatz auf einen Wert zwischen +20% und +30% abgesunken war da man den Umschlag in die toxische Phase des Jodbasedows fürchtete und den Termin des Umschlagens nicht vorhersehen konnte Ein nicht unerhebliches Risiko war also auch jetzt noch mit jeder Operation verbunden zumal man nie vorher wissen konnte bei welchen Patienten die gefürchtete toxische Krise auftreten würde Dabei ist allerdings zu betonen daß die regionalen Unterschiede auch in bezug auf das Operationsrisiko erheblich sind So rechnet *Scheicher* im bayrischen Kropfendemiegebiet bei reiner Jodvorbehandlung mit einer Mortalität von 4 7%

Dies alles hat sich grundlegend geändert seit die antithyreoidalen Substanzen verwendet werden und zwar in der Kombination mit Jod Es gelingt jetzt ohne Schwierigkeit bei fast allen Kranken jede beliebige Senkung des Grundumsatzes und damit einen idealen euthyreoten Zustand vor der Operation zu erzielen Man kann fast immer eine exakte Vorhersage machen und den erreichten euthyreoten Zustand so lange wie es notwendig ist aufrechterhalten ein entscheidender Vorteil gegenüber der vorhergehenden Behandlungsära in welcher der Chirurg bei drohendem Umschlag oft zu Notoperationen bei unvollständiger Vorbereitung gezwungen war

Die Operationsergebnisse bei alleiniger Verwendung der antithyreoidalen Substanzen sind allerdings nicht günstig Es ergeben sich technische Schwierigkeiten bei der Operation da die Drüse unter dieser Behandlung brüchig und blutreich wird und bei Verletzung leicht blutet Fügt man aber in den letzten Wochen vor der Operation Jod hinzu so wird die Drüse infolge vermehrter Speicherung eines hormonarmen Kolloids fest und läßt sich gut resezieren Bereits 1947 konnte *E C Bartels* über 700 so vorbereitete und operierte Patienten mit nur einem einzigen Todesfall berichten Im Jahre 1953 war sein Operationsgut auf 2600 Patienten mit insgesamt nur 5 Todesfällen (= 0 19%) angestiegen Aus zahlreichen Kliniken werden ebenfalls gute Resultate berichtet (s auch *Scheicher*) Die Häufigkeit des postoperativen Myxödems hat sich seit Einführung der Vorbereitung mit antithyreoidalen Substanzen nicht erhöht (*Bartels*)

Technik der Vorbehandlung Sowohl Methylthiouracil wie Propylthiouracil und Methylmerkaptoimidazol sind für die Vorbereitung zur Operation geeignet Wie bei der konservativen Behandlung wählt man wegen des schnellen Eintritts der Wirkung am besten Methylmerkaptoimidazol Hat man genügend Zeit zur Verfügung so kann man auch wegen der geringen Toxizität Propylthiouracil verwenden Die Dosis richtet sich nach der Schwere des Gesamtbildes und der Größe des Kropfes Bei großen diffusen Strumen und starken thyreotoxischen Erscheinungen braucht man 300—400 mg Propylthiouracil täglich in seltenen Fällen 500 mg Bei kleinen Strumen kommt man mit 200 mg aus Bei Verwendung von Methylmerkaptoimidazol genügen 30—100 mg Die Dosis kann innerhalb dieser Grenzen entsprechend der Reaktion des Patienten variiert werden

Die Dauer der Vorbehandlung ist sehr verschieden Sie läßt sich aus der Abb 6 (S 173) abschätzen Bei Verwendung von Methylthiouracil und Propylthiouracil

dürfte es sich dabei in etwa 1–2% um ernstere Erscheinungen handeln, die zum Absetzen zwingen. Für das Merkaptoimidazol betragen die Zahlen etwa 6% und 3%, für das Methylmerkaptoimidazol etwa 4% und 2% (davon 0,2–0,5% Einwirkungen auf das Knochenmark) und für das Propylthiouracil etwa 3–4% und 0,5% (*Bartels* und *Sjögren*, *Wing*, *Davidson*, *Irwin*). *Wing* und *Asper* beobachteten unter 203 mit Propylthiouracil behandelten Fällen in 13% vorübergehende Leukopenien, in 0,5% eine Agranulozytose, in 1,5% eine Eosinophilie und in 1% eine Urticaria. *Hernberg* und *Lamberg* sahen in 172 behandelten Fällen, die vorwiegend mit Neomercazol behandelt wurden, nur 7mal eine leichtere Nebenreaktion.

Verschwinden bei Fortsetzen der Therapie oder Reduktion der Dosis die Nebenerscheinungen nicht, so kann man mit Vorteil zunächst auf ein anderes Präparat umstellen, etwa von Propylthiouracil auf Methylmerkaptoimidazol oder umgekehrt. Oft sieht man, daß sich dann alle Erscheinungen zurückbilden. Ernstere Störungen, besonders Einwirkungen auf das Knochenmark, zwingen allerdings zum Absetzen der Therapie.

Es sei aber nochmals betont, daß die Nebenerscheinungen an Schwere verloren haben, seit man den Thioharnstoff und das Thiouracil verlassen hat und auf verträglichere Stoffe übergegangen ist. Jedenfalls sind die Gefahren stark gemindert, sofern nur die Überwachung ausreichend ist. Daß man bei guter Überwachung ohne Gefahren auch wesentlich höher dosieren kann, zeigten *Bartels* und *Kohn*, die bei 24 Patienten bis zum Erreichen des euthyreoten Zustandes 600–1000 mg Propylthiouracil täglich verabfolgten. Es traten nur zweimal Nebenerscheinungen auf, die aber harmlos waren (Urticaria und Arzneifieber mit Durchfall). Leukopenien wurden nicht beobachtet.

5. Die präoperative medikamentöse Behandlung

Einen entscheidenden Fortschritt hat die Einführung der antithyreoidalen Substanzen in die Vorbehandlung zur Operation gebracht. Bevor *Plummer* im Jahre 1923 die Jodvorbereitung empfahl, mußte man auch bei bester Technik mit einer hohen Mortalität rechnen, die in den verschiedenen Statistiken unter Umständen 10–20% ausmachte. Ganz überwiegend wurde der Tod durch thyreotoxische Krisen hervorgerufen. Aber auch andere Todesursachen, wie Herzversagen, Infektionen u. a., spielten und spielen auch jetzt noch eine Rolle. Durch die *Plummer*sche Jodvorbehandlung gelang es, diese gefürchtete Komplikation wesentlich herabzusetzen, so daß die postoperative toxische Krise schon damals relativ selten wurde. Auch war es jetzt möglich, die zweizeitige Operationsmethode zu verlassen und zur einzeitigen subtotalen Resektion überzugehen. Indessen konnte auch diese Vorbehandlung nicht voll befriedigen. Das Ziel, den Kranken vor der Operation in einen euthyreoten Zustand mit normaler Hormonproduktion zu bringen, wurde fast nie in idealer Weise erreicht. Am ehesten gelang dies noch bei kleinen diffusen Strumen mit mäßiger Hyperthyreose. Die stark vergrößerten Basedowstrumen mit ernsten Zeichen der Überfunktion reagierten weniger gut, noch schlechter die hyperthyreotischen Knotenstrumen. Bei dieser letzteren

erkrankung zu berücksichtigen sind. Hier gelten die auf S. 184 angeführten Richtlinien. Eine ambulante Vorbereitung ist voller Gefahren. Deshalb ist eine stationäre Durchführung unbedingt erforderlich. Ein frühzeitiges Konsilium zwischen dem Chirurgen und dem Internisten ist erstrebenswert, man kann sagen, daß sich die Zusammenarbeit zwischen beiden in diesem Punkt zu bewähren hat.

Als wichtiger Grundsatz hat zu gelten, daß man die Zeit der Vorbereitung nicht zu knapp bemessen soll. Man muß sich Zeit nehmen! Eine unvollkommene Operationsvorbereitung birgt die Gefahr einer postoperativen Krise in sich.

Angesichts der psychischen Instabilität des Kranken ist besonders in dieser Phase der Behandlung auf eine geeignete psychologische Führung Wert zu legen. Von Sedativa wie Prominal ist so lange Gebrauch zu machen, bis eine Beruhigung unter der antithyreoidalen Therapie eingetreten ist.

6. Die Behandlung mit Radiojod

Diese Behandlung wurde 1942 von *Hertz* und *Roberts* sowie von *Hamilton* und *Lawrence* in die Therapie der Hyperthyreose eingeführt. Bei umschriebener Indikation hat sie sich bereits jetzt ihren festen Platz erobert. Allerdings ist sie erst im Begriff, sich allgemein durchzusetzen, so daß eine endgültige Beurteilung ihres Wertes noch nicht möglich ist. Doch kann man jetzt schon sagen, daß sie jede der bisher bekannten Behandlungsmethoden in ihrer Wirksamkeit übertrifft, da sie in praktisch allen Fällen zur Heilung führt.

Das Behandlungsprinzip beruht darauf, daß das Radiojod, genau wie beim diagnostischen Versuch, ganz bevorzugt in der Schilddrüse gespeichert wird. Es unterscheidet sich also in diesem Punkt nicht vom stabilen Jod. Die Konzentrierung beträgt das 10000fache gegenüber anderen Geweben. Dementsprechend ist die Intensität der inneren Bestrahlung außerordentlich hoch. Das Radiojod *wird in die Epithelzelle aufgenommen und in das hier gebildete Hormon eingebaut.* Nur erfolgt die Aufnahme in die hyperthyreotische Schilddrüse in noch stärkerem Maße, da ihr Jodsog ganz besonders groß ist und den Jodsog der gesunden Drüse um das 10fache übertreffen kann. Dabei zerstört es diese Zelle oder hemmt mindestens ihre Aktivität, ein großer Vorteil gegenüber der Behandlung mit Röntgenstrahlen oder Radium, die von außen wirken und immer einen Hautschaden setzen. Bei den stark hyperthyreotischen Drüsen wird es allerdings auch schnell wieder eliminiert. Die Gesamtdosis der Röntgenstrahlen ist meist auf 2000 r limitiert, während man mit Radiojod leicht 10000 r zur Wirkung an der Schilddrüse bringen kann. Bereits inaktiviertes Gewebe nimmt das Radiojod nicht mehr an, während es von dem noch hypersekretorischen Gewebe begierig aufgenommen wird. Auf diesem Wege kommt es tatsächlich zu einer fortschreitenden Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion. Die Speicherung erfolgt so lange, bis fast die gesamte Radioaktivität des in den Organismus eingebrachten Jodisotops verlorengegangen ist. Der Rest wird durch die Nieren ausgeschieden. Nach 2 Monaten ist kaum noch eine Radioaktivität in der Schilddrüse nachzuweisen. Zur Wirkung im Schilddrüsengewebe kommen die von Radiojod ausgesandten Betastrahlen

muß man mit 3—6, bei Verwendung mit Methylmerkaptoimidazol mit 2—3 Wochen rechnen. Bei großen Drüsen ist eine lange präoperative Behandlung notwendig, und zwar sowohl bei diffus vergrößerten als ganz besonders bei adenomatösen Drüsen. Wurde vor Einsetzen der antithyreoidalen Behandlung Jod verabfolgt, so zieht sich das Absinken des Grundumsatzes besonders lange hinaus. Das gleiche gilt für Kranke in höherem Alter.

In den letzten zwei bis drei Wochen ante operationem fügt man *Lugol*sche Lösung hinzu, indem man die antithyreoidale Behandlung unverändert fortlaufen läßt. Dieses Vorgehen hat sich als vorteilhaft gegenüber einer anderen Methode erwiesen, bei der man von vornherein Jod zugibt oder die antithyreoidale Substanz absetzt und allein Jod verabfolgt. Wie stets prüft man zunächst die Jodverträglichkeit, indem man mit 3mal 1 Tropfen *Lugol*scher Lösung beginnt. Sodann steigert man auf 3mal 4—5 Tropfen, so daß man in etwa 2—3 Wochen die Gesamtdosis von 150—200 Tropfen erreicht (*Scheicher*). Dies gilt für ernste Hyperthyreosen, bei leichteren Fällen kann man wesentlich niedriger dosieren (80 bis 100 Tropfen insgesamt). 200 Tropfen entsprechen einem Jodgehalt von etwa 250 mg. Die hier angegebene Jodmenge ist also wesentlich größer, als sie nach den theoretischen Erörterungen auf S. 166 notwendig wäre*.

Der Erfolg der Vorbehandlung muß sehr genau beobachtet werden, um Fehlschläge zu vermeiden. Die bald eintretende günstige Wirkung erkennt man am Abklingen der allgemeinen Unruhe, dem Rückgang der Pulsfrequenz, der Rhythmisierung der Herztätigkeit und an der Gewichtszunahme, die wie gewöhnlich erheblich ist. Den günstigsten Zeitpunkt zur Operation ersieht man am besten am klinischen Gesamtbild und an der Grundumsatzkontrolle. Er ist erreicht, wenn der Grundumsatzwert zwischen 0 und +10% liegt. Die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods hat nur vor Beginn der Joddarreichung Sinn. Später kommt nur das BEI in Frage. Für den Radiojodtest gilt das gleiche, auch hier hat nur die Hormonphase und die Konversionsquote Bedeutung. Außerdem kommt die Cholesterinbestimmung in Frage, die wegen ihrer bereits erwähnten großen Streuungsbreite aber nur ungenaue Anfangswerte ergibt. Ihr Ansteigen während der Vorbehandlung ergibt aber doch wertvolle Hinweise. Hohe Werte zeigen das Erreichen der hypothyreoten Grenzzone an.

Kommt es während der Phase der Jodapplikation zu erneuten toxischen Zeichen, so ist das Jod abzusetzen und mit der antithyreoidalen Therapie evtl. mit gesteigerter Dosis allein fortzufahren, bis diese Zeichen wieder geschwunden sind. Erst dann wird wieder vorsichtig Jod von neuem gegeben.

Soll die konservative Behandlung der Hyperthyreose nie schematisch durchgeführt werden, so gilt das gleiche für die Vorbehandlung vor der Operation. Sie ist nach Art und Größe der Struma zu variieren, wobei besonders auch der Gesamtzustand und das Alter des Patienten sowie die Schwere der Schilddrüsen

* Nach *E. C. Bartels* (l. c.) ist die Verwendung von jodhaltigen antithyreoidalen Substanzen sowie der kombinierte Gebrauch von antithyreoidalen Substanzen und Jod zu vermeiden, wenn es sich um adenomatöse Drüsen oder auch um sehr große diffuse Strumen handelt. Doch bedarf diese Frage noch weiterer Bearbeitung (siehe auch S. 170).

Andere Autoren empfehlen pro Gramm Druse 200—250 µC *(Haines)* 200 bis 300 µC *(Odenthal)* oder in Röntgenäquivalenten 8 bis 12000 rep/Gramm bei einzeitiger Therapie *(Horst)* Die im einzelnen angegebenen Dosen schwanken ganz beträchtlich Im allgemeinen wird man zwischen 100 und 250 µC/g bei der diffusen Struma und bis zu 350 µC/g bei der hyperthyreotischen Knotenstruma verwenden Die Schwankungen in den Literaturangaben hängen mit dem unterschiedlichen Krankengut und mit regionalen Besonderheiten zusammen

Das Ideal ist natürlich eine vorher berechnete Dosis in einer einzelnen Gesamtgabe zu verabfolgen Wegen der Schwierigkeiten in der Voraussehbarkeit der Wirkung gibt man aber am besten zunächst nur zwei Drittel der berechneten Dosis um eine Hypothyreose zu vermeiden und appliziert den Rest in einer zweiten Gabe Der erwünschte Erfolg stellt sich aber in 75% aller Fälle schon nach der ersten Gabe in ausreichendem Maße ein Die Größe der Gesamtdosis schwankt für die diffuse Struma je nach Alter des Kranken Größe der Druse und Schwere der toxischen Erscheinungen unter Umständen ganz erheblich Die extremen Werte liegen vielleicht zwischen 4 und 25 mC Im allgemeinen bewegen sich die Gesamtdosen aber zwischen 6 und 15 mC

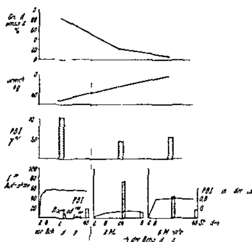


Abb 12

Behandlung einer Hyperthyreose mit Radiojod Hermann H 57 Jahre (Nr 23799/57) Seit 3 Monaten Unruhe Schwitzen Fingertremor Gewichtsverlust um 10 kg Herzpalpation Schwellung des Halses Befund 168 cm 58 3 kg Kein Exophthalmus Leichte diffuse Vergrößerung bei der Schilddrüsenseitenlappen Puls 96/Min Grundumsatz +85 +73 Serumcholesterin 132 mg Therapie 5 mC Radiojod Die zunächst stark deprimierte Jodaufnahme hat sich nach 6 Monaten normalisiert

Die Beurteilung des Erfolges geschieht in gleicher Weise und mit den gleichen Kriterien wie bei der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen Auch hier kommt es zur Besserung der subjektiven Beschwerden Gewichtszunahme Absinken der Pulsfrequenz und des Grundumsatzes Auch hier ist die Höhe des eiweißgebundenen Jods ein besonders feiner Indikator Die Struma geht meist auf normale Größe zurück Man kann damit rechnen daß sich ihr geschätztes Gewicht auf die Hälfte reduziert (Abb 12)

Im Gegensatz zur Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen findet man in den ersten beiden Wochen nach der therapeutischen Gabe von Radiojod der Besserung vorausgehend manchmal eine Verschlimmerung der toxischen Symptome die mit Druckgefühl im Halse und mit Schluckbeschwerden beginnt Unter Ansteigen der Pulsfrequenz kommt es zu allgemeiner Unruhe Schwitzen Hitzegefühl usw Der Zustand kann sich bis zur thyreotoxischen Krise steigern Da

deren Reichweite etwa 0,23 cm beträgt. Nachdem man zunächst das Isotop I^{130} verwandt hatte, benutzt man jetzt ausschließlich das Isotop I^{131}, das die besonders günstige physikalische Halbwertzeit von 8 Tagen hat und deshalb leicht zu handhaben ist.

Die mit Radiojod behandelte Schilddrüse zeigt histologisch deutliche Veränderungen. Man findet unregelmäßige, bizarr geformte Zellkerne und Verzerrungen des Chromatins, ungleichmäßige Höhe der Epithelzellen und Fibrose. Die ganze Drüse kann atrophisch sein und gelegentlich auch Verwachsungen mit den umgebenden Geweben aufweisen. Die Radioautogramme zeigen, daß manche Acini, obwohl histologisch schwer verändert, noch imstande sind, Jod im Radiojodtest aufzunehmen (*Dobyns*). Möglicherweise können solche Zellen, die nicht ganz zerstört sind, auch noch bis zu einem gewissen Grade Hormon bilden. Anscheinend vermindert sich in manchen hyperthyreotischen Drüsen die Funktion zusammen mit dem Auftreten histologischer Veränderungen nur langsam und schreitet noch zu einer Zeit fort, in der das radioaktive Jod mit Sicherheit schon wieder aus der Drüse geschwunden ist.

Auch bei dieser Behandlung ist das Ziel, die hyperthyreotischen Erscheinungen zu beseitigen, dabei aber nicht in die hypothyreote Funktionszone einzutreten. Dieses Ziel ist nicht leicht zu erreichen, weil man noch keine ganz sicheren Anhaltspunkte für die notwendige Größe der Dosis hat und weil die Empfindlichkeit der Drüsen gegenüber Radiojod von Mensch zu Mensch wechselt. Hinzu kommt, daß man mit der Verabfolgung des Radiojods ähnlich wie mit der Thyreoidektomie endgültige Verhältnisse schafft, die man nicht mehr rückgängig machen kann.

Um die Dosis zu bestimmen, muß man das Gewicht der Schilddrüse, ihr Speichervermögen für Radiojod und — wenn möglich — auch die Verweildauer des Jods in der Drüse kennen. Das Gewicht kann man nur schätzen. Es beträgt bei einer eben zu tastenden Drüse etwa 25–30 g. Etwas genauer kann man das Gewicht abschätzen, wenn man ihre Umrisse in einer Isoimpulskarte oder im Szintigramm bestimmt. Ganz unsicher wird die Schätzung, wenn die Drüse einen substernalen Anteil hat. Speichervermögen und Verweildauer bestimmt man im Radiojodtest. Die Verweildauer ist nicht ganz einfach zu ermitteln, weil dazu mehrere Radiojoduntersuchungen in einem längeren Zeitraum nötig sind. Einen besonderen Unsicherheitsfaktor stellt die unregelmäßige Verteilung des Radiojods in der Schilddrüse dar. Dies gilt besonders für die Knotenkröpfe, in denen sich das Radiojod auf atrophische Knoten, Kolloid und hyperaktives Gewebe in einer kaum zu übersehenden Weise verteilt. Insgesamt brauchen sie eine höhere Dosis als eine diffuse Struma. Hinzu kommt, daß nicht alle Epithelzellen in gleicher Weise strahlenempfindlich sind. Zudem ist es wahrscheinlich, daß sich der Jodstoffwechsel der Schilddrüse, deren innere Bestrahlung ja über Wochen geht, während dieser Zeit verändert. Der Unsicherheitsfaktoren sind also viele. Eine einfache Formel für die anzuwendende Dosis, die aber auch nur einen Annäherungswert darstellt, ist die folgende:

$$\text{Dosis in mC} = \frac{\text{Schilddrüsengewicht in g} \cdot (100\text{–}200\ \mu C) \cdot 100}{\%\ \text{des gespeicherten } I^{131}}$$

2. Eine antithyreoidale Substanz, am besten Methylmerkaptoimidazol, wird über 2—4 Wochen gegeben und 4 Tage vor Beginn der Radiojodtherapie abgesetzt.

3. Am Tage der Verabfolgung der therapeutischen Radiojoddosis wird eine genaue Radiojoduntersuchung durchgeführt.

4. Die initiale therapeutische Radiojoddosis beträgt 140 μC pro Gramm Schilddrüse unter der Voraussetzung, daß die Radiojodaufnahme 60% beträgt. Bei abweichender Aufnahme ist die Dosis entsprechend zu variieren.

5. Bei Vorliegen einer schweren Hyperthyreose wird eine Woche nach Beginn der Behandlung mit einer neuen Methylmerkaptoimidazolbehandlung angefangen. Sie soll sich über einige Wochen erstrecken. Dies letztere erfordert eine etwas erhöhte Radiojoddosis.

6. Zeigt sich nach Ablauf von 8 Wochen keine Besserung, so wird die gleiche Radiojoddosis noch einmal gegeben. Ist die Besserung nur mäßig, so erhält der Patient noch einmal die Hälfte der ersten Dosis. Ist aber eine einwandfreie Besserung eingetreten, so wartet man in jedem Falle noch 1—2 weitere Monate ab und beobachtet in dieser Zeit den Patienten.

Bei dieser beschriebenen Vorbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen sind die Resultate ausgezeichnet. Man setzt damit den Gehalt der Schilddrüse und des Blutes an Hormon herab und vergrößert außerdem noch die Radiojodaufnahme in der Schilddrüse durch Steigerung ihres Jodsogs (Rückstoßphänomen). Von zweifelhaftem Wert ist es aber, wie es manche Autoren vorschlagen, während der Ausbildung einer Krise Jod in therapeutischen Dosen zu verabfolgen. Man bessert zwar die Symptome, verringert aber in unerwünschter Weise durch die Jodspeicherung die Verweildauer des Radiojods in der Schilddrüse.

In bezug auf den *Jodstoffwechsel nach abgeschlossener Radiojodbehandlung* konnte *Horst* drei verschiedene Gruppen, die klinisch alle Remissionen mit normalisiertem Grundumsatz aufwiesen, unterscheiden. In der ersten Gruppe zeigte der Radiojodstoffwechsel eine völlige Normalisierung. In einer zweiten Gruppe ist zwar die Radiojodspeicherung normal geworden, der Jodumsatz innerhalb der Schilddrüse sowie die Hormonausschüttung bleibt aber erhöht. Die dritte Gruppe läßt bei klinischer Heilung erhöhte Werte in beiden Phasen des Jodstoffwechsels (Speicherung, Umsatz und Ausschüttung) erkennen. Sie dürften auf der auf Seite 181 erörterten Verminderung des Jodreservoirs der behandelten Schilddrüse beruhen (s. Abb. 9, S. 182).

Wie schon erwähnt, bereiten die **hyperthyreotischen Knotenkröpfe** auch bei der Radiojodtherapie größere Schwierigkeiten als die diffusen Strumen. Einmal ist die Dosis wegen der unregelmäßigen Verteilung des Jods in der Drüse schwer abzuschätzen. Dazu kommt, daß besonders große Dosen nötig sind, um einen euthyreoten Funktionszustand zu erzielen. Während *Crile* bei den Basedow-Strumen im Durchschnitt 14 mC benötigte, brauchte er bei den Knotenkröpfen im Mittel 42 mC. Manchmal werden 90—100 mC benötigt. Die ungleichmäßige Verteilung von über- und unterfunktionierendem Gewebe mit ihrem verschiedenen Jodsog bringt es mit sich, daß manche Gewebsabschnitte mit dem Radiojod nicht genügend in Berührung kommen und in der Hormonsynthese fortfahren, während

sich das eiweißgebundene Jod im Serum wahrend dieser Zeit erhoht und sogar Thyreoglobulin das man sonst nur in den Acini findet im Blut auftritt muß man annehmen daß aus den zerstorten Acini noch vorhandenes Schilddrusenhormon ausgeschuttet wird Es ist verstandlich daß dies bei großen und toxischen Strumen in besonderem Maße der Fall ist Aus diesem Grunde muß man bei Vorliegen von Kardiopathien mit der alleinigen Radiojodbehandlung zuruckhaltend sein da es zur Verschlechterung des Herzbefundes mit akuten Dekompensationen und Auftreten von absoluter Arrhythmie bei vorheriger regelmaßiger Herztatigkeit kommen kann

Es ist deshalb zweckmaßig die Radiojodmethode mit einer medikamentosen antithyreoidalen Therapie zu kombinieren Am besten ist dazu das Methylmerkaptoimidazol wegen seines schnellen Wirkungseintritts geeignet wahrend Propylthiouracil wegen seiner langsamer einsetzenden Wirkung kaum in Frage kommt Man dosiert das Methylmerkaptoimidazol nicht anders als bei alleiniger Verabfolgung Man sieht dabei klinische Besserungen und Abfall des eiweißgebundenen Jods lange bevor das Radiojod wirksam sein kann Die beschriebenen Verschlimmerungen bleiben dann aus

Eine empfehlenswerte Verbesserung der Behandlungsmethode stammt von *Fraser* und Mitarbeitern Sie fuhren eine Vorbehandlung mit antithyreoidalen Substanzen uber 6 Wochen durch und geben gleichzeitig 0 1 mg Thyroxin um den Hormongehalt der Druse herabzusetzen Sodann folgen 2 Wochen mit der *halben Dosis der antithyreoidalen Substanzen (Methylthiouracil oder Neomerkazol)* und eine großere Thyroxindosis (0 15–0 3 mg) 4 Tage vor der Radiojodgabe wird diese Vorbereitung abgeschlossen alle Medikamente werden abgesetzt Der Vorteil dieser Behandlung besteht darin daß nun das Radiojod langer in der Schilddruse verweilt Die biologische Halbwertzeit vergroßert sich von 10 auf 28 Tage Die Do en der genannten Autoren liegen bei 100 150 und 250 µC/g Schilddrusengewebe

Das Maximum der Wirkung einer einmaligen Radiojodgabe ergibt sich nach 1–5 Monaten im allgemeinen zwischen der 5 und 10 Woche Eine weitere Radiojodbehandlung erweist sich als notwendig wenn sich nach 6 Wochen kein deutlicher Erfolg eingestellt hat oder wenn es nach 4 Wochen zu einer Besserung dann aber wieder zu einer Verschlechterung der toxischen Symptome kommt Die Hohe der zweiten Dosis hangt von dem Erfolg der ersten ab *Crile* verdoppelt die Dosis *bereits wenn der Grundumsatz nach 2 Monaten nicht beeinflußt worden ist* Hat sich der Grundumsatz um die Halfte vermindert so gibt er dieselbe Dosis noch einmal Bei einem Abfall um zwei Drittel verabfolgt er die halbe erste Dosis Liegt der Grundumsatz aber bei +20% und bessert sich der Zustand weiterhin so wartet man ab weil in diesem Fall eine weitere Besserung zu erwarten ist

Wurde vor der Radiojodbehandlung Jod zu therapeutischen Zwecken verabfolgt so ist es mindestens einen Monat vor Beginn der Behandlung abzusetzen

Als Anhalt fur das praktische Vorgehen hat sich folgendes Verfahren nach *Williams* allgemein bewahrt

1 4 Wochen vor Beginn der Radiojodtherapie muß jede Jodmedikation abgesetzt werden

die uberaktiven als erste außer Funktion gesetzt werden Dies ist auch wohl der Grund dafur daß sehr oft mehrmalige Wiederholungen der Radiojodgaben notig sind um allmahlich das hyperthyreotische Gewebe zu zerstoren Berucksichtigt man diese Umstande so ist *auch eine solche Hyperthyreose in 5—6 Monaten zu* beherrschen Damit kommt es auch zu einer betrachtlichen Großenverminderung des Kropfes Aber naturlich verschwindet er nicht ganz Die seltenen toxischen Adenome kommen fur diese Therapie nicht in Betracht Sie sollen gleich dem Chirurgen zugefuhrt werden

Da die Therapie mit Radiojod zumindest wenn sie mit einer einzigen Gabe durchgefuhrt wird nicht zu steuern ist ist es verstandlich daß die Zahl der **Hypothyreosen als Folge einer Überdosierung** relativ hoch ist Sie liegt in den verschiedenen Statistiken etwa bei 3—12% Hinzu kommt noch eine Anzahl von leichteren Hypothyreosen die mit Hormonzufuhr leicht zu beherrschen sind Bei vorsichtiger protrahierter Behandlung und mehreren Einzeldosen reduziert sich diese Zahl aber erheblich Bei der Behandlung der Knotenkropfe kommt es nur selten zu einer Unterfunktion da sie wesentlich resistenter gegenuber dem Radiojod sind

Der **Exophthalmus** wird nicht so gunstig beeinflußt wie bei der Therapie mit antithyreoidalen Substanzen In einem Teil der Falle kommt es zu einer vorubergehenden oder dauernden Verschlechterung (10—12%) Ein Drittel der Falle zeigt Konstanz in den ubrigen tritt eine Besserung ein Diese insgesamt ungunstigeren Ergebnisse hangen ebenfalls mit der schlechten Steuerbarkeit der Therapie gegenuber der medikamentosen zusammen bei der es viel leichter moglich ist den Grundumsatz etwas oberhalb des Nullpunktes zu halten und so den Hypophysen*vorderlappen nicht zu stimulieren*

Sonstige unerwunschte **Nebenerscheinungen** treten bei dieser Art der Behandlung in erfreulicher Weise ganz zuruck Wir kennen keine Rekurrensschadigung und keine Tetanie (Ein einziger Fall von temporarer Schadigung der Epithelkorperchen nach Radiojodbehandlung wurde von *Tighe* mitgeteilt eine Raritat[1]) *Prevot* und *Horst* berichten uber rheumatoide und polyarthritische Beschwerden die sie in Zusammenhang mit Funktionsstorungen der Nebennierenrinde bringen Menstruationsstorungen als Ausdruck etwaiger Keimdrusenschadigung sind nicht bekannt geworden ebensowenig Knochenmarkschadigungen

Fast immer verkleinert sich die Druse unter der Radiojodbehandlung deutlich Die Ursache ist in der Zerstorung der sezernierenden Zellen und in der Entwicklung von Bindegewebszugen zu erblicken Dies gilt besonders fur die diffusen weniger fur die knotigen Strumen Dieser Schrumpfung kann in den ersten zwei *Wochen nach Beginn der Behandlung eine odematose* Schwellung vorausgehen die sich subjektiv in Trockenheit im Halse und Schluckbeschwerden (wie bei einer Thyreoiditis) außert Dies ist das Stadium schwerer bioptisch nachweisbarer Zellveränderungen die erst langsam der Degeneration und Narbenentwicklung Platz machen

Über 36 mit Radiojod behandelte Patienten der Dusseldorfer Klinik gibt die Tabelle 8a Auskunft Bei weiteren 14 Patienten ist die Behandlung noch nicht abgeschlossen

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß das wichtigste **Indikationsgebiet** für die Radiojodbehandlung die toxische diffuse Struma darstellt. Hier steht das Radiojod in Konkurrenz mit der Resektion und den antithyreoidalen Substanzen. Ganz besonders geeignet für die Radiojodbehandlung sind Patienten im mittleren oder höheren Alter oder hinfällige Personen, denen man einen chirurgischen Eingriff oder die komplizierte Mitarbeit erfordernde Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen nicht zumuten kann.

Zum **relativen Indikationsgebiet** gehören die Knotenkröpfe, die man nur mit hohen Radiojoddosen beherrschen kann und die sich bestenfalls verkleinern, aber nicht ganz zurückbilden. Da die antithyreoidalen Substanzen hier auch keinen besseren Erfolg aufzuweisen haben, gehören diese Strumen am besten in die Hände des Chirurgen, besonders wenn es sich um große mehrknotige oder um einknotige Strumen handelt. Bei kleinen mehrknotigen Strumen wird man je nach Situation antithyreoidale Substanzen, die Radiojodbehandlung oder den chirurgischen Eingriff wählen.

Eine **Gegenindikation** stellt die substernale intrathorakale Struma dar, für die wegen der Gefahr der Vergrößerung nur die Operation in Frage kommt. Ferner wird man bei Kindern und jüngeren Menschen, die im geschlechtsreifen Alter stehen, Radiojod vermeiden, weil man wegen der noch zu kurzen Zeitspanne der Erfahrung gar nicht weiß, inwieweit es Keimschädigungen und Mutationen auslöst. Wenn auch die Schilddrüse den weitaus größten Teil des Radiojods an sich reißt, wird doch ein Teil des mit Radiojod behafteten Schilddrüsenhormons von den Epithelzellen der Schilddrüse ins Blut ausgeschüttet (und zwar um so schneller, je hyperaktiver die Schilddrüse noch ist), in der Peripherie umgesetzt und dann zum größten Teil wieder in die Schilddrüse aufgenommen, wo sich das selbe Spiel wiederholt, so daß jedes Radiojodatom im Laufe der Wochen die Schilddrüse und die Blutbahn sehr oft passiert. Dies ist auch der Grund, weshalb man es bei bestehender Gravidität überhaupt vermeiden sollte, unter allen Umständen nach dem zweiten bis dritten Monat der Gravidität, da nach *Hodges* und Mitarbeitern die menschliche fetale Schilddrüse bereits in der zwölften Schwangerschaftswoche die Fähigkeit, I^{131} zu speichern, aufweist. Auch bei hochtoxischen Basedowstrumen mit starken hyperthyreotischen Erscheinungen muß man sich die alleinige Durchführung einer Radiojodtherapie sehr überlegen, weil der Wirkungseintritt zu lange auf sich warten läßt und ein schneller Erfolg zu wünschen ist. Man wird hier von einer Radiojodtherapie erst dann Gebrauch machen, wenn man die toxischen Erscheinungen zuvor mit antithyreoidalen Substanzen beseitigt hat. Das gleiche gilt von den Thyreokardiopathien. Hier ist die initiale Verschlimmerung, die zu toxischen Krisen mit Vorhofflimmern und Tachyarrhythmie führen kann, zu fürchten. Der schnellwirkenden krisenlosen medikamentösen antithyreoidalen Vorbehandlung ist in diesen Fällen der Vorzug zu geben. Toxische Adenome (sogenannte heiße Adenome) sprechen auf die Radiojodbehandlung nicht immer an. Für sie kommt dann die chirurgische Therapie in Frage. Schließlich soll man das Radiojod bei gleichzeitig bestehender Nierenerkrankung vermeiden, weil in diesem Fall die Ausscheidung des Radiojods verzögert sein kann.

die *Plummer*sche Jodvorbehandlung vor der Operation regelmäßig durchgeführt wird. Aber auch damit ist die Gefahr keineswegs gebannt. Auch jetzt entwickeln sich Krisen, da die Vorbehandlung mit Jod nicht genügend zuverlässig und nur für eine begrenzte Zeit wirksam ist.

Es kommt ganz entschieden darauf an, daß der Patient in euthyreotem Zustand zur Operation gelangt, und das ist nach unserem heutigen Stand der Kenntnisse nur nach vorhergegangener kombinierter Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen und Jod zuverlässig zu erreichen. Eine thyreotoxische Krise kann sich bei einem solchen Patienten nicht ereignen, weil in diesem Falle die Schilddrüse nur geringe Hormonspeicher enthält, so daß eine plötzliche Überschüttung des Körpers mit Schilddrüsenhormon unmöglich ist. Hinzu kommt, daß die weitere Hormonproduktion in der Schilddrüse durch die antithyreoidalen Substanzen in beliebigem Maße gehemmt werden kann. Die wichtigste und einzige Ursache für das Auftreten einer postoperativen Krise ist demnach die unzureichende Vorbehandlung. Man sollte deshalb nicht nur auf die Normalisierung des Grundumsatzes Wert legen, sondern auch darauf achten, daß der Gewichtsverlust zum größten Teil aufgeholt und die Pulsfrequenz zuverlässig zur Norm zurückgekehrt ist. Keinesfalls darf sich der Patient noch im Zustand der Unterernährung befinden. Außerdem kann sich aber auch eine Infektion, etwa eine Bronchopneumonie, eine Nachblutung oder ein Versagen des Herzens verhängnisvoll auswirken (s. präoperative Behandlung S. 196).

Hinsichtlich der **Pathogenese** der postoperativen Krise ist es wahrscheinlich, daß die mechanische Reizung der Drüse, die ihre Hormonspeicher vorher noch nicht entleert hat, während der Operation zu einer Hormonausschüttung und damit zu einer Hormonüberschwemmung des Körpers führt. Dafür spricht sehr, daß Krisen bei ausreichender antithyreoidaler Behandlung nicht vorkommen. Ein Aufflackern der Krankheitserscheinungen, das im Prinzip etwas Ähnliches darstellt, sieht man auch nach der Entfernung eines eosinophilen Hypophysenadenoms, wobei es unter Umständen zur Manifestation eines bis dahin latenten Diabetes kommen kann, wohl durch plötzliche Ausschüttung des diabetogenen Vorderlappenfaktors (*Oberdisse* und *Tönnis*). Ob sich die Theorie des akuten Jodmangels (*Waldenström*) oder der Hypothyroxinämie (*Mahaux*) wird stützen lassen, erscheint überaus fraglich. Hier können nur Untersuchungen des Jodstoffwechsels mit modernen Methoden, insbesondere die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods in der kritischen Phase weiterhelfen. Das scheint aber recht schwierig zu sein, denn in den Kliniken mit gut eingerichteten Laboratorien kommen diese kritischen Zustände zunehmend weniger vor. Als erschwerender Umstand kommt hinzu, daß diese Kranken gewöhnlich mit hohen Joddosen vorbehandelt sind, so daß die Untersuchung des Jodstoffwechsels zu Fehlschlüssen führt. Bei stattgehabter Jodvorbehandlung kommt nur eine Bestimmung der eigentlichen Schilddrüsenhormone in Form des BEI in Frage.

Einer akuten Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüsenhormon entspricht auch das **klinische Bild**, das zumeist einer Übersteigerung der üblichen toxischen Symptome gleicht. Unter weiterem Anstieg der Pulsfrequenz entwickelt sich das Bild schwerster Unruhe und Erschöpfung, das zu Kollaps, tiefem Koma

8 Die thyreotoxische Krise

Unter thyreotoxischer Krise verstehen wir eine akut einsetzende höchst bedrohliche Steigerung der hyperthyreotischen Erscheinungen die fast immer durch einen „stress" im weitestem Sinne ausgelöst wird und vorwiegend Kranke betrifft die sich bereits vorher in einem schlechten Allgemeinzustand befanden oder unzureichend behandelt waren. Endogene Faktoren und exogene Reize treffen bei Auslösung dieses „Schilddrüsengewitters" zusammen. Über die endogenen Faktoren wissen wir sehr wenig. Es sind keineswegs nur die schwersten Formen der Hyperthyreose die von einer toxischen Krise betroffen werden. Sie kann sich auch bei leichten und mittelschweren Krankheitszuständen entwickeln obwohl die von vornherein schwereren entschieden bevorzugt befallen sind. Wie schon erwähnt werden die Hyperthyreosen mit knotigen Strumen fast immer verschont wie sich überhaupt alle phasen- und krisenhaften Prozesse vorwiegend an den diffusen Strumen abspielen. Das weibliche Geschlecht ist häufiger als das männliche befallen. Viele der Kranken sind durch längeres Bestehen der Hyperthyreose bereits in einen adynamischen Zustand der Erschöpfung gekommen bevor die Krise ausbricht. Dieser Verlust der Körperreserven infolge anhaltend hoher Kalorienverluste ohne adäquate Behandlung scheint eine wesentliche Bedingung für den Ausbruch der Krise zu sein.

Über die möglichen exogenen Faktoren sind wir ein wenig besser informiert. Prinzipiell kann jeder „stress" die Krise auslösen. Besonders sind es vernachlässigte und unzureichend behandelte Infektionskrankheiten vor allem aber auch Verletzungen und chirurgische Eingriffe irgendwelcher Art die eine bestehende Hyperthyreose zur Dekompensation führen. Am bekanntesten ist die thyreotoxische Krise die postoperativ nach der Schilddrüsenresektion auftritt. Es darf aber nicht vergessen werden daß auch andere therapeutische Maßnahmen wenn nicht zur Krise so doch zu einer krisenhaften Verschlimmerung der Hyperthyreose führen können. So ist es bekannt und beschrieben daß die Röntgenbestrahlung eine akute Krise auslösen kann. Das gleiche gilt von der Radiojodbehandlung der Schilddrüse. Hier tritt die Verschlimmerung nicht sofort sondern der ganz allmählichen Einwirkung des Radiojods entsprechend erst in der zweiten Woche nach der Behandlung ein (daher auch die Forderung die ersten Wochen der Radiojodbehandlung mit einer schnellwirkenden antithyreoidalen Substanz etwa dem Merkaptoimidazol zu überbrücken). In beiden Fällen dürfte es sich um vermehrt ausgeschüttetes Schilddrüsenhormon handeln. Weniger bekannt ist daß auch bei Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen leichte Verschlimmerungen deren Entstehung allerdings schwer zu erklären ist vielleicht aber auf einer beschleunigten Entleerung der Speicher beruhen im Beginn auftreten können.

Am bekanntesten ist die thyreotoxische Krise die im Anschluß an eine Schilddrüsenresektion auftritt. Die Pathogenese dürfte ganz ähnlich wie bei den internistischen Formen sein so daß eine Abtrennung im nosologischen Sinne nicht notwendig ist. Die Häufigkeit dieses postoperativen Ereignisses das früher die Mortalität der Operierten bis zu 20% bestimmte ist stark zurückgegangen seit

Bildung sondern auch die Ausschuttung des Hormons gehemmt wird wahrend die antithyreoidalen Substanzen zwar fur sich allein auch die Produktion bremsen aber das bereits gebildete Hormon schnell aus der Druse in die Blutbahn bringen Trotzdem kann man unter dem Schutz hoher Jodgaben bereits mit der Applikation einer schnell wirksamen antithyreoidalen Substanz am besten Methylmerkaptoimidazol beginnen Die stets vorhandene Anoxie wird durch Inhalation von Sauerstoff (Sauerstoffzelt) mit 5%iger Kohlensaure bekampft die Kollapsneigung und Wasserverarmung durch reichliche intravenose Infusionen von physiologischer Salzlosung mit Zusatz von Glukose gegebenenfalls auch durch Bluttransfusionen Da ein Versagen der Nebennierenrinde anscheinend oft eine Rolle spielt empfiehlt sich insbesondere auch zur Normalisierung des Mineral und Wasserhaushaltes die Verabreichung waßriger Nebennierenrindenextrakte soweit verfugbar In Ermangelung solcher Extrakte kommt die Verabreichung von 100–200 mg Cortison in vier Einzelgaben unter Zugabe von 20 mg eines wasserloslichen Desoxycorticosteronglukosides in Frage besser die i v Dauerinfusion von 200 mg Hydrocortison Sehr wesentlich ist die Verwendung von Antibioticis in Form von Penicillin und Streptomycin um Infektionsherde abzuriegeln Bei den meist erregten Kranken kommt man ohne eine Sedierung mit Barbituraten nicht aus Doch soll man Morphin und ahnlich wirkende Stoffe vermeiden um die bestehende Anoxie durch Beeinflussung des Atemzentrums nicht zu verschlimmern Im ubrigen empfehlen sich kuhle Aufschlage und Kompressen zur Beruhigung Dies leitet bereits zu der Frage uber wieweit Abkuhlungsmaßnahmen im Sinne der Hibernation mit Unterstutzung von Megaphen Hilfe bringen konnen In diesem Punkt liegen noch wenig Erfahrungen vor doch besteht die Moglichkeit auf diese Weise uber kritische Tage hinwegzukommen (Abb 13)

III Der maligne Exophthalmus

Der hyperthyreotischen Ophthalmopathie besonders ihrer malignen Form ist in den letzten Jahren wieder eine steigende Beachtung geschenkt worden vor allem seit ihre Entstehung unter dem Einfluß des Hypophysenvorderlappens diskutiert wird Auffallig war von jeher daß sich die Augensymptome in weitgehender Unabhangigkeit vom Grade der Hyperthyreose entwickeln Ihr Auftreten kann dem Ausbruch der Hyperthyreose vorausgehen Sie kommen aber auch bei vollig normalem Schilddrusenstatus vor Andererseits sieht man sie besonders oft und schwer nach erfolgter Schilddrusenresektion und nach wirksamer Behandlung mit Radiojod deutlich seltener nach Gaben von antithyreoidalen Stoffen sofern diese Behandlung in vorsichtiger Dosierung durchgefuhrt wurde Man darf sagen daß ihr Auftreten oder ihre Verschlimmerung um so wahrscheinlicher ist je abrupter der Umschlag von der Hyper zur Hypothyreose erfolgt Hier liegt ein Vorzug der leicht zu dirigierenden Behandlungsmethoden Es sind aber phasenhafte Verlaufsformen bekannt bei denen sich die Augen

und schließlich zum Tode fuhrt wenn nicht bald eine wirksame Behandlung einsetzt Fieber auch ohne nachweisliche Infektion (immer ein sehr ernstes Zeichen!) Erbrechen oft Durchfalle mit Wasserverlusten vervollstandigen das Bild Neben dieser erregten toxischen Krise sind auch Formen beschrie ben worden in denen die Apathie im Vordergrund steht und zum Koma uberleitet

Die Therapie der thyreotoxischen Krise Die so wichtigen vorbeugenden Maßnahmen wurden schon besprochen Ist eine Krise ausgebrochen so kommt es in erster Linie darauf an die weitere Produktion und Ausschuttung von Schild drusenhormon so schnell wie moglich zu unterbrechen Dies erreicht man durch Verabfolgung hoher Jodgaben gleichgultig ob vorher schon eine Jodtherapie durchgefuhrt wurde oder nicht So sehr die Jodbehandlung der Hyperthyreose an sich zu widerraten ist so wichtig oft lebensrettend ist sie bei au gebrochener Kri e Daruber sind sich fast alle Schilddrusentherapeuten einig Am besten verab folgt man das Jod intravenos in einer Menge von 1 0 g bis 1 5 g in 24 Stunden was

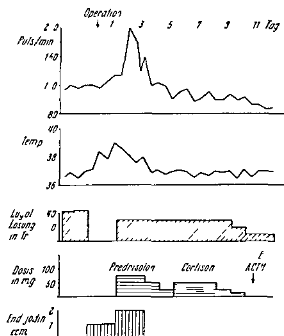


Abb 13

Abb 13 Thyreotoxische Krise nach subtotaler Schilddrusenresektion

Hans G N 31 Jahre (18066/56) Seit einem Jahr Schwellung des Halses seit 9 Monaten Hervortreten der Augen zunehmende Nervositat Herzklopfen profuse Schweißausbruche Befund 165 cm 48 kg Exophthalmus bds rechts 26 mm links 25 mm Hertel Graefe Moebius Stellwag positiv diffuse Vergroßerung beider Schilddru senseitenlappen rechts mehr als links Halsumfang 42 cm deutliches Schwir ren Pulsfrequenz 112/Min Blutdruck 125/60 mm Hg starker Fingertremor feuchtwarme Haut Grundumsatz +54 +49 Serumcholesterin 80 mg Hormonjod i S 9 0 Gamma Radio jodtest Hyperthyreose — Operations vorbereitung nur nach Plummer Uber 28 Tage 15—45 Tr taglich insgesamt 840 Tr Lugol cher Losung = etwa 1 0 g Jod Am 2 Tage post op Erre gungszustand mit Schwitzen Bekl m mungsgefuhle Fieber und Pulsbe schleunigung bis 200/Min Therapie siehe Abb Nach 12 Stunden Norma lisierung Spater euthyreoter Zustand

einer Menge von etwa 8—12 ccm Endojodin entspricht Kann der Kranke noch schlucken so kann man einen Teil dieser Jodmenge in Form von *Lugol*scher *Losung* geben (50 Tropfen *Lugol*scher Losung = 63 mg Jod) Die schnelle und durch nichts ubertroffene Wirkung des Jods beruht wahrscheinlich darauf daß nicht nur die



Abb 14a



Abb 14b



Abb 14c



Abb 14d

Abb 14a—d Maligner Exophthalmus

Wilhelm K 64 Jahre (16014 5) Seit 2 Jahren Nervosität seit 3 Monaten Gewichtsabnahme um 15 kg Fingertremor Hervortreten erst des linken dann des rechten Auges Schwellung des Halses Befund 183 cm 68 9 kg Feuchte warme Hände beiderseits Exophthalmus nach Hertel rechts 6 links 28 mm Kein Gesichtsfeldausfall Leichte diffuse Struma beider Seitenlappen EKG Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern Grundumsatz +30 +40 Radiojodtest Typisch Hyperthyreose PBI 14 Halsumfang 38 cm Puls 98 Minute

I R 130/70 mm Hg

nannten exophthalmischen Faktors des Hypophysenvorderlappens wird im pharmakologischen Abschnitt S 56 berichtet Sollte sich die Existenz des letztgenannten *Hypophysenhormons bestätigen so würden* sich manche Schwierigkeiten in der Deutung der Genese des Exophthalmus beheben Vor allem würde damit verständlich daß sich der maligne Exophthalmus so oft unabhängig von der Schilddrüsenfunktion entwickelt dem Entstehen der Hyperthyreose

symptome entwickeln oft jahrelang bestehen und ohne erkennbare Ursache wieder verschwinden ein Verhalten das man sonst auch gerade bei hypophysären Erkrankungen beobachtet Auch zum Grundumsatz bestehen keine eindeutigen Beziehungen Es gibt zahlreiche Fälle bei denen der Grundumsatz trotz eindeutiger Progredienz des Prozesses normal ist und bleibt Andererseits verbergen sich aber unter einem scheinbar euthyreoten Zustand latente Hyperthyreosen die man erst durch die Analyse des intrathyreoidalen Jodumsatzes erkennt Obwohl Frauen von der Hyperthyreose öfter befallen sind als Männer zeigen sich die Augensymptome in ihrer malignen Form deutlich bevorzugt bei Männern Möglicherweise spielt hier der Einfluß des männlichen Sexualhormons eine Rolle denn *Marine* beobachtete beim künstlich erzeugten Exophthalmus des Kaninchens eine Abnahme nach Kastration und eine Zunahme nach Verabfolgung von Testosteron Das erwähnte eigenartige klinische Verhalten bezieht sich auf die Ophthalmopathie in ihrer malignen und oft fortschreitenden Form den sogenannten malignen Exophthalmus bei dem der Bulbus in der Orbita vorverlagert ist Daneben gibt es noch andere gutartige Augensymptome wie die Lidretraktion die einen Exophthalmus vortäuscht den einfachen Exophthalmus bei der Hyperthyreose das *Graefe*sche Phänomen usw die sich mit der Besserung der hyperthyreotischen Symptome weitgehend zurückbilden können

Die klinischen Zeichen des malignen Exophthalmus sind bekannt Im Beginn Druckschmerz und Lichtscheu Lid- und Bindehautödem Tränenträufeln und mangelnder Lidschluß später Chemosis Parese der Augenmuskeln und Hornhautgeschwüre Am Fundus sieht man venöse Stauung unter Umständen ein Papillenödem Nicht selten kommt es zum Verlust des Visus oder das Auge muß gar enukleiert werden Es empfiehlt sich den Grad der Vorverlagerung mit dem Exophthalmometer zu verfolgen Jedoch liefert die Methode wegen der erheblichen Streubreite keine exakten Werte Außerdem kommen beim malignen Exophthalmus Spontanschwankungen vor die vor allem bei der Beurteilung der Therapie zu berücksichtigen sind *Means* und *Stanbury* bedienen sich der Orbitotonometrie d h sie bestimmen den Druck der notwendig ist um das Auge in die Orbita zu drücken Man mißt dabei den Widerstand und die Druckresistenz des retrobulbären Gewebes Dieser Widerstand ist beim malignen Exophthalmus sowie im aktiven Stadium einer Hyperthyreose erhöht Der klinisch wichtige Übergang vom einfachen rückbildungsfähigen Exophthalmus zum progredienten malignen ergibt sich durch das Auftreten des Schmerzes der Lichtscheu der Doppelbilder der Gefäßinjektion der Konjunktiven und der Beeinträchtigung des Allgemeinbefundes (Abb 14)

Pathologisch anatomisch findet man eine Volumzunahme des retrobulbären Gewebes wobei zunächst Ödem später eine Anhäufung von Fett fibrösem Gewebe und zelligen Infiltrationen auftritt Auch die Augenmuskeln zeigen Ödem Schwund der Querstreifung interstitielle Fibrose und lymphozytäre Infiltration wodurch ihre oft zu beobachtende Parese zu erklären ist

Über die Möglichkeit im Tierversuch durch Thyreotropin ganz ähnliche Veränderungen zu erzeugen *(Smelser Dobyns)* und über die Wirksamkeit des soge



Abb. 15a Abb. 15b

Abb. 15a und b. Lokales Myxödem

Margarete L. 25 Jahre (Hautklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf [Direktor Prof. Dr. *Schreuss*]). Mit 18 Jahren Entwicklung einer Struma und Protrusio bulborum. Keine Therapie. Ein Jahr später eine zunächst linsengroße Schwellung an der Vorderseite des linken Unterschenkels. Exzision. Ein weiteres Jahr später: Um die Narbe herum bald darauf eine ähnliche Schwellung und zwei Monate später eine gleiche symmetrisch am anderen Unterschenkel. Seit einem Jahr jetzige Größe und Beschaffenheit. Vor einem Jahr subtotale Schilddrüsenresektion ohne medikamentöse Vorbehandlung. Hauterscheinungen seither unverändert. Lokale Therapieversuche bisher ohne Erfolg. Befund: 162 cm, 53 kg. Symmetrischer Exophthalmus mäßigen Grades beiderseits mit Lidschwellungen. Reizlose Kragenschnittnarbe am Hals. Keine Struma. Haut kühl, feucht, deutlicher Virilismus. Örtlich: Je handflächengroße derbe, etwa um 1 cm erhabene Schwellung an der Vorderseiten beider Unterschenkel von bläulicher Farbe mit großen Poren, relativ stark behaart. Grundumsatz +13. Untersuchung des Radiojodstoffwechsels: Völlig normale euthyreote Stoffwechsellage. Exzision: Kollagene Fasern durch Schleimmassen auseinander gedrängt, z. T. hyalinisiert. Gefäße desgleichen hyalinisiert. Epidermis atrophisch. Keine entzündlichen Infiltrationen (Prof. *Gahlen*).

eine länger dauernde Behandlung mit getrockneter Schilddrüsensubstanz, Thyroxin oder Trijodthyronin durchführen, und zwar in einer niedrigen Dosierung, die noch keine künstliche Hyperthyreose hervorruft, die Vorderlappenaktivität aber hemmt. Bei vorgeschrittenen Krankheitserscheinungen bringt diese Behandlung keinen Nutzen. Es hat den Anschein, daß sie um so wirksamer ist, je stärker der Grad der Hypothyreose ist, die besteht oder sich inzwischen entwickelt hat. Dies ist aus der Kenntnis des Rückkoppelungsmechanismus verständlich. Hinzu kommt noch, daß bei Vorliegen einer Hypothyreose fast immer eine erhebliche Neigung

vorauseilt oder gerade dann auftritt wenn die Schilddrusentatigkeit durch therapeutische Maßnahmen gebremst wird So ließe sich auch die Beobachtung erklaren daß beim spontanen Myxodem bei dem praktisch keine sekretorische Funktion der Schilddruse mehr besteht ein maligner Exophthalmus nicht auftritt obwohl wenigstens im Beginn der Erkrankung eine betrachtliche Erhohung des Thyreotropinspiegels im Blut nachzuweisen ist

Gegen die ursachliche Bedeutung einer Vorderlappenhyperaktivitat bei der Entstehung des Exophthalmus spricht worauf auch *McCullagh* hinweist die Tatsache daß man bei dem mit Akromegalie einhergehenden eosinophilen Adenom der Hypophyse keinen Exophthalmus sieht So konnten *Oberdisse* und *Tonnis* in 50 Fallen von Akromegalie in 1 einem Fall einen Exophthalmus feststellen*

Eigentümlicherweise trifft man den progressiven malignen Exophthalmus gelegentlich kombiniert mit Hautveranderungen besonders im pratibialen Bereich der Unterschenkel an den Fußrucken und im Gesicht die man als lokalisiertes Myxodem deuten muß Sie werden auch bei Hyperthyreosen ohne Exophthalmus gefunden und zwar gerade dann wenn eine erfolgreiche Resektion oder eine Behandlung mit antithyreoidalen Stoffen vorausgegangen ist Die Haut ist verdickt oft etwas gelblich auch rotlich hinterlaßt beim Druck keine Dellen Durch Injektion von Hyaluronidase kann man aber ein deutliches Einsinken erzeugen Auch hier lassen sich im Gewebe reichliche Mengen von Mucopolysacchariden nachweisen (*Watson* und *Pearce*) Nach dem Vorgang von *Crynkewich* empfiehlt sich die lokale Injektion von Hyaluronidase mit nachfolgendem Druckverband Beide Erscheinungen sowohl das lokalisierte Myxodem wie der begleitende Exophthalmus konnen nach *Kirkeby* erfolgreich mit Prednison oder ACTH den Inhibitoren der Mastzellen des Bindegewebes behandelt werden Außerdem greifen sie auch unmittelbar am Gewebe selbst an Man verabfolgt 30—40 mg Prednison taglich oder 40 E Depot ACTH jeden zweiten Tag Kontrolle des Blutdrucks und des Wasserhaushaltes sind dabei wie stets erforderlich (Abb 1?)

Therapie Im Anfangsstadium der Krankheit d h in der Phase des Ödems kann man mit entwassernden Maßnahmen Kochsalzbeschrankung und Diuretica betrachtliche Erfolge erzielen Die oft zu beobachtende gunstige Wirkung des Schilddrusenhormons in Form getrockneter Schilddrusensubstanz mag zum Teil mit seiner diuretischen Wirkung zusammenhangen Im ubrigen sind alle ophthalmologischen Maßnahmen zur Bekampfung der Chemosis und zum Schutze der Hornhaut anzuwenden Insbesondere gilt es das Auftreten von Ulzerationen der Hornhaut zu verhindern

Ist es noch nicht zu einer Bindegewebsentwicklung im retrobulbaren Gewebe die nicht mehr ruckbildungsfahig ist gekommen so wird man alle Behandlungsverfahren anwenden die zu einer Bremsung der Hypophysentatigkeit fuhren Unter allen Umstanden soll man unter Kontrolle der Exophthalmometerwerte

* Allerdings steht es keinesfalls fest daß das thyreotrope Hormon bei der Akromegalie uberhaupt in vermehrtem Maße produziert wird Die Schilddruse ist zwar in 40 der Fall vergroßert Es kann sich aber sehr wohl um eine Hyperplasie handeln die im Rahmen der allgemeinen Vergroßerung der inneren Organe auftritt Jedenfalls ist eine Funktionssteigerung nach Maßgabe der Radiojoduntersuchung nicht festzustellen

Schadigung der Schilddrusenzellen durch die Erreger als vielmehr an entzundungs bedingte Lasionen der Follikel wodurch es zu einem Austreten des Kolloids in die Gewebsspalten in die Lymphgefaße und in die Blutbahn kommt was gewisse leichte hyperthyreotische Zeichen die er beobachtete erklaren konnte Es wurde sich also um einen ahnlichen Vorgang wie bei der Radiojodbehandlung der Schild druse handeln Das Initialstadium der Radiojodbehandlung hat uberhaupt Ähn lichkeit mit einer akuten Thyreoiditis desgleichen die oft mit Fieber einhergehende Schwellung der Schilddruse nach diagnostischen oder therapeutischen Thyreo tropingaben

Die akute Thyreoiditis klingt gewohnlich im Laufe von ein bis drei Wochen ohne Residuen zu hinterlassen ab Manchmal kann sich auch eine dauernde Unter funktion die bis zum ausgepragten Myxodem geht anschließen Auch ein Über gang in die subakute und die chronische Form kommt vor In seltenen Fallen kann es wahrend des akuten Stadiums zur eitrigen Einschmelzung des Gewebes mit erneutem Fieberanstieg starker Schwellung Schmerzhaftigkeit bei der geringsten Bewegung starkerer Kompression der Trachea und umschriebener Fluktation kommen In diesem Falle ist baldiges chirurgisches Eingreifen im Zweifelsfalle eine Probepunktion angezeigt da immer mit einer Perforation unter Umstanden sogar in das Mediastinum mit todlichem Ausgang gerechnet werden muß

2 Die subakute Thyreoiditis (Riesenzellenthyreoiditis)

Von der akuten Form kann man die subakute Thyreoiditis abtrennen jedoch nicht immer mit scharfer Grenze Haufig geht sie aus der akuten Verlaufsform hervor wahrend sie in anderen Fallen von vornherein milder und schleichender beginnt Ihre Dauer betragt einige Monate Auch sie befallt vorzugsweise das 20 bis 40 Lebensjahr und ist bei Frauen ungleich haufiger als bei Mannern Auch hier beginnt die Krankheit mit einer schmerzhaften gewohnlich diffusen Schwel lung der Schilddruse Allerdings kann auch nur ein Lappen oder ein Teil eines Lappens befallen sein Die Temperatur pflegt nur maßig gesteigert oder subfebril zu sein das Fieber zieht sich aber uber Wochen und Monate mit erheblicher Beeintrachtigung des Allgemeinbefindens hin Der Entzundungsprozeß greift auch hier nicht auf benachbartes Gewebe uber Die Druse ist gegen die Unterlage und die Haut stets gut verschieblich

Die subakute Thyreoiditis ist zuerst von *de Quervain* und *Giordamengo* naher studiert worden Sie fassen sie wie es auch *Crile* tut als eine Krankheitseinheit auf wahrend *Soffer* und *McGavack* sie als eine Vorstufe in der Entwicklung zur *Riedel*schen Struma ansehen Neben den entzundlichen Rundzelleninfiltrationen die man auch bei der akuten Form sieht ist hier das Gefäßsystem das eine Ver dickung der Wande und eine Fibrose des die Gefaße umgebenden Gewebes zeigt befallen Charakteristisch sind die zahlreichen Riesenzellen die der Krankheit den Namen gegeben und zur Verwechslung mit spezifischem tuberkulosem Granu lationsgewebe gefuhrt haben Im spateren Verlauf degenerieren die Epithelien Dabei kommt es zum Verlust des Kolloids das in die interfollikularen Raume

Schilddrüse erzielen läßt. Dies ist bei einem Organ, das über eine so ausnehmend gute Blutversorgung verfügt, verständlich.

Vom Gesichtspunkt der medikamentösen Behandlung interessieren hier nicht alle Formen der Schilddrüsenentzündungen, so gehört etwa die *Riedel*sche Form der chronischen Entzündung ausschließlich in die Hände des Chirurgen. Aus differentialdiagnostischen Gründen muß aber auch sie gestreift werden.

Die Entzündung kann eine vorher gesunde oder aber auch eine bereits krankhaft veränderte Schilddrüse befallen. Im ersten Falle spricht man von einer Thyreoiditis, im zweiten Falle, wenn sie bereits kropfig verändert ist, mit einer wenig schönen Wortbildung von einer Strumitis. Unser Interesse beanspruchen vor allem die unspezifischen Entzündungen, da bei spezifischen Entzündungen, etwa durch Lues, Tuberkulose, Aktinomykose usw. hervorgerufen, ohnehin nur eine Behandlung des Grundleidens in Frage kommt. Im übrigen unterscheidet man die akute und die subakute Form mit und ohne eitriger Einschmelzung und bei den chronischen Formen die *Riedel*sche und die lymphoide *Hashimoto*-Struma.

1. Die akute Thyreoiditis

Die akute Thyreoiditis, die vorwiegend das Alter zwischen 20 und 40 Jahren und Frauen mehr als Männer befällt, kann als Krankheit für sich auftreten. Meist finden wir sie als Begleitkrankheit oder zweite Krankheit nach einer Infektion. So ist sie im Gefolge einer Tonsillitis wohlbekannt, oft fortgeleitet an der gleichen Halsseite von phlebitischen Prozessen im Bereich der Tonsille oder auch nach anderen Erkrankungen der Mundhöhle und des Kiefers. In der Hälfte der Fälle gehen Katarrhe der oberen Luftwege voraus. Oft handelt es sich aber auch um eine Pneumonie, eine Grippe oder andere Infektionskrankheiten. Dementsprechend sieht man nach einem uncharakteristischen, vielfach als Grippe angesehenen Vorstadium einen zweiten Temperaturanstieg (Dromedartyp), bei dem eine ein- oder doppelseitige diffuse Schwellung der Schilddrüse mit lokalem Spannungsgefühl, bis hinter die Ohren ausstrahlende Schmerzen, Heiserkeit und Sprachbehinderung auftreten. Die Atmung kann durch leichte Trachealkompression, das Schlucken durch Schmerzen beeinträchtigt sein.

Die Untersuchung ergibt eine diffuse schmerzhafte Schwellung der Schilddrüse mit deutlicher Konsistenzvermehrung. Die Haut über der Schilddrüse ist manchmal gerötet und heiß. Doch ist dies keineswegs die Regel. Die regionalen Lymphknoten sind oft befallen. Im Blut findet sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist erheblich beschleunigt. Die sonstigen Laboratoriumsuntersuchungen ergeben nur einen spärlichen Befund. Der Grundumsatz ist unter dem Einfluß des Fiebers erhöht und sinkt nach dem akuten Stadium auf normale Werte ab. Klinische Zeichen einer Hypo- oder Hyperthyreose liegen während des akuten Stadiums meist nicht vor. Doch konnten wir in zwei Fällen eine verminderte Speicherung im Radiojodtest bei normaler oder auf erhöhtem Niveau verlaufender Hormonphase feststellen. Auch von anderen Autoren ist die herabgesetzte Radiojodaufnahme gefunden worden. *Basallek* denkt weniger an eine

Dagegen findet man eindrucksvolle Besserungen nach Verabfolgung von ACTH oder Cortisonen Hier liegen Beobachtungen von *Kahn* und Mitarbeitern *Salassa Crile* und *Schneider, Clark* und Mitarbeitern sowie von *Werner* vor Über eine eigene erfolgreiche Behandlung unterrichtet Abb 16 Die schnelle Besserung der subjektiven Symptome das Nachlassen der schmerzhaften Spannung der Puckgung der

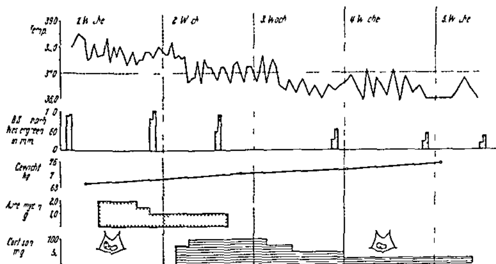


Abb 16

Cortisonbehandlung einer akuten Thyreoiditis

Wilhelm M 40 Jahre (Nr 3058/55) Seit 3 Monaten Frosteln Schwitzen Krankheit gefuhl Vor 3 Wochen Lymphknotenschwellungen am Hals Extraktion von 3 Zahnen Absaugen der Mandeln Temperaturen zwischen 38 und 39 Behandlung mit Antibioticis ohne Erfolg Befund Große 1 3 cm Gewicht 69 9 kg Beide Schilddrusenseitenlappen besonders der rechte diffus vergroßert und schmerzhaft Im rechten Seitenlappen mehrere bis bohnengroß derbe und sehr schmerzhafte Knoten Halsumfang 38 5 cm Ohren und zahnarztlich o B Herz und Lunge regelrecht RP 120/80 mm Hg Puls 96/Min BSG 106/110 n W Aureomycin weiterhin ohne Erfolg Nach Cortison schnelle Besserung Nach 7 Wochen krankhafte Schwellung der Schilddruse komplett geschwunden

Temperatur und der erhohten Blutsenkungsgeschwindigkeit ist fast immer sehr deutlich Besteht die Gefahr einer eitrigen Einschmelzung so ist diese Therapie nicht angezeigt desgleichen wenn Begleitkrankheiten wie Tuberkulose oder auch entzundliche oder eitrige Prozesse im Bereich des Rachens vorliegen Will man sich trotzdem die Vorzuge dieser Therapie zunutze machen so muß man gleichzeitig Antibiotika in hohen Dosen geben Diese Behandlung soll die mit Cortison um mehrere Tage uberdauern Die Dosis soll im allgemeinen so niedrig wie moglich gehalten werden damit das Risiko gering bleibt Es empfiehlt sich die Behandlung von Zeit zu Zeit auszusetzen um feststellen zu konnen ob eine endgultige Heilung eingesetzt hat So wirkungsvoll und imponierend die Erfolge sind so gewiß ist es daß es sich im Grunde nur um eine symptomatische Therapie handelt die entzundungshemmend wirkt das Grundleiden aber weder zur Ausheilung bringt noch

auswandert Moglicherweise stellen die Riesenzellen nichts anderes als die Reaktion auf den Fremdkorperreiz des ausgetretenen Kolloids dar Die Ansatze zur Entwicklung in die chronische Verlaufsform sind also bei fortschreitender Fibrosierung gegeben Insbesondere haben *Goetsch* und *Kamner* darauf hingewiesen daß man im Verlauf einer langdauernden Entzundung alle Stadien der Infiltration und Fibrosierung beobachten kann wobei der Grundumsatz von gesteigerten Werten uber eine Normalisierung schließlich zu tief hypothyreotischen Werten mit Ausklang in das Myxodem absinkt

Gewohnlich laßt aber die Grundumsatzbestimmung die infolge der Entzundung erhohte Werte abgibt bei der Beurteilung der Schilddrusenfunktion in subakutem Stadium im Stich Die Radiojoduntersuchung ergibt je nach Ausdehnung der Infiltration in der Schilddruse mehr oder weniger niedrige Werte fur die Jodaufnahme wahrend sich in der Hormonphase oft ein Speicherdefekt mit beschleunigter Abgabe des Hormons in die Blutbahn (Einriß der Follikelwande?) ergibt

Die haufigste Fehldiagnose ist der euthyreote Knotenkropf wahrend man bei der *Riedel*schen Struma besonders haufig irrtumlich an ein Schilddrusenkarzinom denkt *Crile* empfiehlt die Diagnose mit der Nadelbiopsie zu sichern Doch ist dies gerade bei Verdacht auf Karzinom wegen der Gefahr der Versprengung malignen Materials in das daruberliegende Gewebe nicht ohne Gefahr

Die Krankheit heilt in den meisten Fallen spontan aus ohne daß eine Storung der Schilddrusenfunktion zuruckbleibt In anderen Fallen geht sie aber in die chronische Form uber die schließlich in der Hypothyreose endet

Die Therapie der akuten und subakuten Thyreoiditis Die Therapie ist bei beiden Formen die gleiche Wie bei jeder ernsthaften Entzundung ist Bettruhe einzuhalten Die schmerzlindernde Entspannung durch eine geeignete Kopfhaltung findet der Kranke selbst Eine Eiskrawatte ist nutzlich Analgetika sind fast immer erforderlich Von Sulfonamiden und Antibiotika darf man sich keinen Erfolg versprechen Sie sind schon vielfach ohne jeden Nutzen auch von uns versucht worden Sie kommen in Frage wenn bei Beginn der Thyreoiditis noch Residuen der Ersterkrankung etwa in Form einer Pneumonie oder einer Infektion der oberen Luftwege vorliegen Den Krankheitsablauf in der Schilddruse vermogen sie nicht zu beeinflussen *Die Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen ist* vielfach diskutiert worden Von *Reveno* und *Rosenbaum* *King* und *Rosellini* *Fraser* und *Harrison* wurde ihre Anwendung empfohlen Auf der anderen Seite sind aber auch deutliche Verschlechterungen (Übergang in Phlegmone [*Bassallek*]) beschrieben worden so daß es wohl besser ist von diesen Versuchen Abstand zu nehmen zumal auch eine theoretische Begrundung fur diese Therapie fehlt Umstritten ist die Therapie mit thyreotropem Hormon Da die Jodaufnahme der Schilddruse herabgesetzt ist liegt es nahe sie mit thyreotropem Hormon zu beeinflussen *Robbins* und Mitarbeiter sahen in sechs Fallen einen Anstieg der Jodaufnahme und dabei in funf Fallen eine klinische Besserung die aber nur einmal von Dauer war Eine entscheidende Beeinflussung des Krankheitsbildes ist wohl nicht zu erwarten

und Höhe des eiweißgebundenen Jods sind normal. Die Radiojodaufnahme ist gewöhnlich etwas herabgesetzt. Das kann sich aber im Laufe dieser sehr chronischen Krankheit, die Jahre und Jahrzehnte dauern kann, ändern, so daß der Zustand schließlich doch in eine ausgesprochene Hypothyreose einmündet. Histologisch sieht man im Frühstadium eine plasmo-lymphozytäre Infiltration, die zu einer Zerstörung der Follikel mit Austritt von Kolloid ins Gewebe führt. Im Laufe der Zeit entsteht eine fortschreitende dichte Fibrose mit Verdickung von Intima und Media der Gefäße. Das sekretorische Schilddrüsengewebe wird mehr und mehr zerstört. Auf der anderen Seite werden kompensatorische Epithelwucherungen beobachtet.

Die Krankheit läßt sich weder durch Röntgenstrahlen noch durch irgendwelche Medikamente beeinflussen. Bei längerem Bestehen wird fast immer ein chirurgischer Eingriff erforderlich, um Ösophagus und Trachea zu entlasten. Entweder entfernt man das gesamte fibrotische Schilddrüsengewebe oder man begnügt sich mit einer Exzision des Isthmus, wodurch man oft schon einen Entlastungseffekt erzielt. Wegen der Adhärenz der umgebenden Gewebe ist die Exstirpation nicht leicht. Ist das erkrankte Gewebe entfernt, so kommt der Prozeß gewöhnlich zum Stillstand. Eine Substitution mit Schilddrüsensubstanz ist in einem Drittel der Fälle notwendig.

4. Die Struma lymphomatosa,

die 1912 zuerst von *Hashimoto* beschrieben wurde. Auch hier handelt es sich um eine Thyreoiditis, die fast nur Frauen, und zwar um das 50. Lebensjahr herum befällt und gleichfalls von jahrelanger Dauer ist. Die Struma ist immer in ganzer Ausdehnung diffus befallen, aber nicht so hart und auch von regelmäßigerer Oberfläche wie die *Riedel*sche Struma. Sie wird deshalb oft als einfacher Kropf operiert. Die subjektiven Beschwerden sind wesentlich geringer. Schluckbeschwerden, Druckgefühl und Heiserkeit können aber auch vorkommen. Die Schilddrüse ist fast immer gut verschieblich, haftet aber manchmal an der Trachea. Fieber und überhaupt klinische Zeichen der Entzündung kommen ebensowenig wie bei der *Riedel*schen Struma vor. Dagegen ist die spontan sich entwickelnde Hypothyreose viel häufiger, aber nur von einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung ab. Vorher lassen sich anamnestisch manchmal Symptome einer vorübergehenden Hyperthyreose aufzeigen. Grundumsatz und Radiojodaufnahme liegen dementsprechend an der unteren Grenze der Norm oder im hyperthyreotischen Bereich. Histologisch handelt es sich um eine ausgedehnte Infiltration des Schilddrüsengewebes mit Lymphozyten, die manchmal in Lymphfollikel zusammengeballt sind. Das sezernierende Epithel geht dabei weitgehend zugrunde. Die noch vorhandenen Follikel sind klein und enthalten kaum Kolloid. Ein Ersatz durch Bindegewebe ist auch hier zu beobachten, doch sind die Bindegewebsstrukturen feiner, jedenfalls nie so derb wie bei der *Riedel*schen Struma. Eine Beteiligung der Gefäße liegt nicht vor. — Über die Ätiologie ist nichts Sicheres bekannt. Jedenfalls hat die *Hashimoto*-Struma nichts mit der *Riedel*schen Struma zu tun. Es handelt sich um zwei verschiedene Krankheitseinheiten. Während die letztere auf einer

die Krankheitsdauer deutlich herabsetzt So kann man bei Unterbrechung der Therapie unter Umstanden ein sofortiges Wiederansteigen von Temperatur und Blutsenkung feststellen Trotzdem wird man in jedem geeigneten Fall diese so prompt wirkende und sehr eindrucksvolle Therapie anwenden Bezuglich der Dosis lassen sich keine festen Angaben machen Die Dosis schwankt zwischen 200 und 25 mg Cortison taglich Sie soll im Beginn hoch sein und schrittweise vermindert werden Wenn erforderlich muß sie uber Wochen verabfolgt werden Um unerwunschte Nebenwirkungen im Elektrolythaushalt zu vermeiden wird man jetzt anstelle des Cortison das Prednison in einer Dosis zwischen 30 und 5 mg taglich verabfolgen Die gleichen Erfolge erzielt man mit ACTH wobei man die Bremswirkung des Cortison auf die Nebennierenrinde selbst vermeidet Man verwendet es als Depot ACTH in Hohe von 40 E jeden zweiten Tag Kann man aus einem der erwahnten Grunde die Hormontherapie nicht durchführen so kommt auch eine Rontgenbestrahlung mit Entzundungsdosen (500—600 r auf drei Wochen verteilt) in Frage Eine operative Behandlung die bei den chronischen Formen oft notwendig ist ist hier nie angezeigt Die Krankheit heilt in den meisten Fallen wenn auch erst nach wochenlanger Dauer, aus und hinterlaßt haufig einen euthyreoten Zustand Trotzdem ist auch nach Abklingen der Entzundung eine weitere sorgfältige Überwachung notwendig Sollte sich was selten ist eine Hypothyreose herausbilden so muß mit Schilddrusenhormon substituiert werden

Die chronischen Formen der Thyreoiditis sind hier nur aus differential diagnostischen Grunden zu erwahnen da es bei ihnen eine medikamentose Behandlung nicht gibt Es handelt sich um

3 Die Riedelsche Struma

die von *Riedel* 1896 und 1910 als eisenharte Struma beschrieben wurde Die Ansichten uber die Pathogenese gehen auseinander doch spricht vieles dafur daß sie sich aus der subakuten Thyreoiditis entwickeln kann Sie unterscheidet sich von den akuten und subakuten Formen dadurch daß sie mehr die mittleren Lebensjahre zwischen 40 und 50 befallt kommt aber ebenfalls bei Frauen haufiger als bei Mannern vor Es handelt sich um eine außerst harte indolente meist diffuse Struma Seltener ist die Schwellung auf einen Lappen beschrankt Der fibrotische Prozeß greift uber die Kapsel auf das umgebende Gewebe uber so daß die Schilddruse mit der Unterlage verbacken ist nicht allerdings mit der Haut Die Nebenschilddrusen und der N recurrens konnen einbezogen werden Durch die fehlende Verschieblichkeit muß immer der Verdacht auf Malignitat erweckt werden Vergroßerung der regionalen Lymphknoten die bei der *Riedel*schen Struma fast immer fehlt wird diesen Verdacht bestarken Im ubrigen ist in solchen Zweifelsfällen die bioptische Untersuchung mit der Nadel zur Klarung der Diagnose angezeigt Entzundungserscheinungen stehen keineswegs im Mittelpunkt Fieber und Leukozytose fehlen Die Kranken klagen vielmehr uber Schluckbeschwerden und lokale Drucksymptome die bis zum Stridor durch Trachealkompression gehen konnen Hypothyreotische Zeichen werden zunachst nicht gefunden Grundumsatz

nur etwa 2,4% aus. Je nachdem, ob man ein Endemiegebiet oder ein kropffreies Gebiet untersucht, stellen sie 1/3 bis 1% aller bösartigen Geschwülste überhaupt dar (*Klein*).

Im allgemeinen liegt das Alter der mit Schilddrüsenmalignomen behafteten Personen ebenso hoch wie das anderer Krebskranker. Der Durchschnitt dürfte etwa bei 50 Jahren liegen. Doch kommen Schilddrüsenmalignome auch bei jugendlichen Personen vor, und zwar werden bei Jugendlichen unter 20 Jahren etwa 2% der Malignomfälle beobachtet. Besonders treten sie aber dann in Erscheinung, wenn vorher bereits ein Knotenkropf bestand. Frauen sind deutlich häufiger befallen als Männer, was aber damit zusammenhängt, daß sie an sich schon häufiger vom Knotenkropf betroffen sind. In den Endemiegebieten ist das Sexualverhältnis 1 : 1. Da aber das weibliche Geschlecht ohnehin mit Knotenkropfen stärker behaftet ist als das männliche, wird ersichtlich, daß das Schilddrüsenmalignom das männliche Geschlecht trotzdem relativ stärker befällt. Aus diesem Grunde wird man sich für die operative Entfernung eines Knotenkropfes beim Manne besonders leicht entscheiden, auch dann, wenn zunächst keine Anzeigen für Malignität bestehen.

Während man früher annahm, daß sich die Schilddrüsenmalignome fast nur auf dem Boden eines gutartigen Schilddrüsenadenoms entwickeln, neigt man jetzt mehr zu der Auffassung, daß sie sich auch im normalen Schilddrüsengewebe ausbilden können und daß das Adenom, aus dem das Schilddrüsenmalignom hervorgeht, von vornherein die Tendenz zur Malignität aufweist.

Im Hinblick auf die Pathogenese ist die sogenannte Thyreotropintheorie des Schilddrüsenmalignoms vielfach diskutiert worden. Sie nimmt an, daß sich die endogene Produktion des Thyreotropins in irgendeiner Weise bei der Entstehung des Malignoms auswirkt. Man kann dafür anführen, daß man bei manchen Tierspezies, denen man über lange Zeit antithyreoidale Substanzen verfüttert hat, Hyperplasien der Schilddrüse erzeugen kann, die schließlich in maligne Entartung übergehen, und zwar besonders dann, wenn man die Drüsen, um die Versuche auf möglichst lange Zeit auszudehnen, in mehreren Generationen weiter transplantiert. Die antithyreoidalen Substanzen als solche wirken dabei nicht kanzerogen, was ja auch aus der Therapie der Hyperthyreose bekannt ist. Verantwortlich zu machen wäre vielmehr die erhöhte Thyreotropinproduktion, die durch den Rückkoppelungsmechanismus ausgelöst wird. Für diese Ansicht läßt sich auch anführen, daß die maligne Entartung nach Hypophysektomie ausbleibt und daß man durch Zufuhr des Proliferationsfaktors des Thyreotropins die gleichen Veränderungen erzielen kann.

Es ist auch öfter diskutiert worden, ob die chronische Thyreoiditis für die Entstehung der Schilddrüsenmalignome eine Rolle spielt. Hier ist nicht so sehr die *Riedel*sche Struma, die wohl nie maligne entartet, ins Auge gefaßt worden als vielmehr die Struma lymphomatosa (*Hashimoto*), bei der Übergänge in Malignome beobachtet worden sein sollen.

Im folgenden soll eine Klassifizierung, soweit überhaupt möglich, gegeben werden. Es handelt sich um folgende Typen:

entzundlichen Basis entsteht liegt bei der ersteren wohl ein degeneratives Leiden vor *Levitt* denkt auf Grund der histologischen Bilder an einen prolongierten Reiz durch ubermaßige Sekretion von thyreotropem Hormon Andere Autoren nehmen eine Selbstbegrenzung der sekretorischen Leistung einer ursprunglich hyper thyreotischen Struma durch eine ubermaßige lymphozytare Infiltration wie man sie ja auch bei der *Basedow*schen Struma kennt an wobei es dann im Laufe der Zeit zu einer Hypothyreose kommt *In jungster Zeit wurde die Frage diskutiert* ob die Struma lymphomatosa *Hashimoto* uberhaupt Beziehungen zu den Thy reoiditiden hat Man kann namlich Storungen der Jodverwertung wie beim spora dischen Kretinismus feststellen Im Serum soll ein abnorm zusammengesetztes jodhaltiges Eiweiß vorkommen dessen Charakter noch nicht geklart worden ist In anderen Fallen hat die Druse die Fahigkeit verloren das Jod in normaler Weise in ein jodfreies Gerust einzubauen Es verlaßt vielmehr ungenutzt in Form von Jodid die Druse Weitere Untersuchungen sind allerdings zur Klarung dieses Problems notwendig *(Stillern* und *Evans)*

Die *Hashimoto* Struma reagiert gut auf Rontgenstrahlen Die Krankheit muß nur richtig erkannt werden und darf nicht im Heer der euthyreoten Kropfe unter gehen Obgleich die Blutungsneigung großer als bei der *Riedel*schen Struma ist sollte man im Zweifelsfalle eine bioptische Untersuchung durchfuhren wobei gleichzeitig die Malignitat auszuschließen ware Im ubrigen kommt auch hier die subtotale Resektion in Frage wobei aber eine postoperative Hypothyreose nicht ganz selten ist Der lymphozytare Charakter der Infiltration laßt gunstige Ein wirkungen von Nebennierenrindensteroiden als moglich erscheinen Tatsachlich haben *Werner Hamilton* und *Frant* uber gute Erfolge mit ACTH und Cortison berichtet Ein Versuch in der oben angegebenen Dosierung ist also sicher angezeigt Ergibt die nahere Analyse das Vorliegen einer Jodfehlverwertung so ist wie beim sporadischen Kretinismus eine Substitution mit Schilddrusenhormon erforderlich

V Das Schilddrusenmalignom

Auf keinem anderen Gebiet der Schilddrusenpathologie sind die Anschauungen so wenig einheitlich wie auf dem Gebiet der Malignome Pathologisch anatomischer Befund und klinische Einteilung sind hier besonders schwer in Einklang zu bringen Zum Teil hangt dies damit zusammen daß der Begriff der Malignitat am Schild drusengewebe histologisch ungewohnlich schwer zu fassen ist

Schilddrusenmalignome sind relativ seltene Tumoren *Ihr Auftreten ist* von geographischen Faktoren stark abhängig Meist handelt es sich um Personen die schon lange euthyreote Strumen tragen Die Malignitat stellt sich gewohnlich ziemlich spat heraus Man kann damit rechnen daß unter einer Million Personen dauernd etwa 15—30 als Trager von Schilddrusenmalignomen bekannt sind Besonders haufig sind Malignome in Gebieten des endemischen Kropfes Rechnet man alle Kropftypen die es uberhaupt gibt zusammen so machen die Malignome

2 Schmerzen, die in die Hals Ohren oder Hinterkopfregion ausstrahlen
3 Schluckstorungen
4 Venose Stauungen an Hals Brust oder Armen

Fernsymptome treten durch Ausbildung von Metastasen auf vor allen Dingen in der Lunge

Was die **Schilddrusenfunktion** angeht so kommen Hypothyreosen kaum vor da dieses Stadium der Schilddruseninfiltration gewohnlich nicht erreicht wird Grundumsatzsteigerungen sind vieldeutig und nicht hoch zu bewerten da sie durch den abnormen Tumorstoffwechsel bedingt sein konnen Die Untersuchung des Hormonjods im Blut ergibt gewohnlich normale Werte die zwischen 4 und 8 γ% liegen Ist bereits ein großerer Teil der Schilddruse durch das Malignom zerstort so ist die Speicherfunktion des zuruckbleibenden Restes fur Radiojod zwar gewohnlich normal infolge des verkleinerten Jodreservoirs findet man aber haufig eine beschleunigte Hormonbildung im ubrigbleibenden noch funktionierenden Teil was sich in einer Erhohung der Werte des an Eiweiß gebundenen Radiojods und der Konversionsquote außert Es liegen also ahnliche Verhaltnisse wie bei einer operativen Verkleinerung der Schilddruse vor

Sehr zu empfehlen ist eine Lokalisationsdiagnostik mit dem Szintigraphen oder wenigstens die Anlage einer Isoimpulskarte (naheres unter Laboratoriumstechnik s S 147)

Wie bereits erwahnt kommt es sehr auf den Differenzierungsgrad des Schilddrusenmalignoms an Je undifferenzierter das Malignom ist um so geringer ist der Jodsog und damit auch die Einwirkungsmoglichkeit der Radiojodtherapie

In jedem Fall empfiehlt es sich sofern moglich eine Probeexzision aus dem Primartumor oder eine Exzision eines von Metastasen befallenen Lymphknotens vorzunehmen Allerdings ist dabei zu berucksichtigen daß die Metastasen oft einen anderen histologischen Bau zeigen als der Primartumor und damit auch nicht immer in der Funktion dem Primartumor entsprechen

Therapie Unter allen Umstanden ist der Operation des Schilddrusenmalignoms gegenuber allen anderen Behandlungsverfahren der Vorzug zu geben gegebenenfalls in Kombination mit einer Rontgenvorbestrahlung um durch Vorschadigung der Schilddrusenzellen die Metastasierungsgefahr herabzusetzen Dabei ist zu berucksichtigen daß die undifferenzierten Schilddrusenmalignome besonders strahlensensibel sind d h diejenigen die Radiojod in besonders geringem Maße speichern Die **Radiojodtherapie** kann nur dann erfolgreich sein wenn es gelingt eine moglichst große Menge von Radiojod uber eine moglichst lange Zeit im Malignom wirksam werden zu lassen Angesichts dieser hohen Dosis die appliziert werden muß darf die Gesamtbelastung des Organismus nicht allzu hoch werden d h es kommt wesentlich darauf an daß das Malignom in genugendem Maße das Radiojod in sich vereinigt Die gunstigsten Erfolge werden deshalb bei den stark differenzierten Kolloid bildenden follikularen Adenokarzinomen zu finden sein nicht dagegen bei den weniger differenzierten oder gar beim Sarkom

A. *Das differenzierte Adenokarzinom*

Es ähnelt in seinem feingeweblichen Bau weitgehend dem normalen Schilddrüsengewebe und zeigt auch noch eine gewisse Funktionstüchtigkeit. Dies ist vor allen Dingen bei den sogenannten follikulären Formen der Fall. Hierher gehört auch das sogenannte metastasierende Adenom, die metastasierende Kolloidstruma oder die wuchernde Kolloidstruma *(Langhans)*. Auch bei ihr handelt es sich um ein echtes metastasenbildendes Malignom, das sich selbst in seinen Metastasen durch besondere Funktionstüchtigkeit des Gewebes auszeichnet.

B. Das papilläre Adenokarzinom

Hier werden Follikel ganz vermißt. Es ist relativ wenig bösartig.

C. Die Mischformen

Papilläre und follikuläre Struktur ist hier gemischt. Sie sind relativ viel häufiger als die reinen Formen.

Die bisher besprochenen Formen der Schilddrüsenmalignome sind in therapeutischer Hinsicht insofern von besonderem Interesse, als sie Jod in mehr oder *weniger großen Mengen speichern und infolgedessen der Radiojodtherapie zu*gänglich sind. Dies ist bei einer zweiten großen Gruppe der Schilddrüsenmalignome, den undifferenten Karzinomen, nicht der Fall. Hier wird schilddrüsenspezifisches Gewebe nicht mehr gefunden. Oft liegt überhaupt keine Ähnlichkeit mit dem Schilddrüsengewebe mehr vor. Sie sind funktionell inaktiv und speichern Jod nur in seltenen Fällen. Außerdem zeichnen sie sich durch größere Malignität, stärkere Tendenz zur Absiedlung und schnelle Progredienz aus.

Eine dritte Gruppe sind die Schilddrüsensarkome. Sie *stellen etwa 10 bis* 30% aller Malignome der Schilddrüse dar. Man unterscheidet zellreiche Sarkome, zwischensubstanzreiche Sarkome, Lymphoblastome und Hämangioendotheliosarkome. Für die medikamentöse Radiojodtherapie kommen sie nicht in Frage.

Bemerkungen zur Klinik der Schilddrüsenmalignome. Wann ist an das Vorliegen einer bösartigen Geschwulst zu denken?

1. *Wenn es sich um eine derbe, harte, höckerige, eventuell sogar um eine* noch verschiebliche Struma handelt. Differentialdiagnostisch spielt hier die chronische Thyreoiditis eine besondere Rolle.

2. Wenn bei einer Struma ein Einzelknoten plötzlich und auffällig zu wachsen beginnt, besonders dann, wenn es sich um jugendliche Personen handelt. (Bei multilokularen Knoten ist die Malignomentstehung viel seltener!)

3. Wenn bei einer kleineren oder größeren Struma Lymphknotenschwellungen am Hals auftreten.

Folgende Lokalsymptome sind wichtig:

1. Heiserkeit, durch Rekurrenslähmungen oder eine direkte Läsion des Kehlkopfes bedingt.

VI. Die Strumen

1. Die euthyreote Struma

Über die Pathogenese der euthyreoten Struma in Endemiegebieten wurde im pharmakologischen Abschnitt (S. 100) berichtet. Man begegnet ihr aber auch außerhalb dieser Gebiete als sporadisch auftretender Struma, jedoch kommt sie hier wesentlich seltener vor. Die Entstehungsbedingungen dieser sporadisch auftretenden Struma brauchen an dieser Stelle nicht noch einmal untersucht zu werden, da sie die gleichen wie im Endemiegebiet sind. Auch hier handelt es sich um eine Unzahl von Einzelfaktoren. Jedoch kann kein Zweifel daran bestehen, daß der absolute und relative Jodmangel im Vordergrund steht. Die Art der Wirksamkeit dieser Faktoren, die im einzelnen die Manifestation der Struma begünstigen, falls ein relativer Jodmangel vorliegt, besteht einesteils darin, daß sie die Aufnahme und Verwertung des Jods behindern. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Faktoren, die den Bedarf des Organismus an Schilddrüsenhormon erhöhen, so daß der Bedarf die Produktion übersteigt. Dafür spricht die Feststellung, daß die euthyreote Struma vorzugsweise in bestimmten Phasen des Lebens auftritt, nämlich während der Pubertät, der Gravidität, der Laktation und des Klimakteriums, Zeiten, in denen der Hormonverbrauch des Organismus besonders groß ist. Aber auch sonst scheint der Bedarf des weiblichen Geschlechts größer zu sein als der des männlichen. So sieht man häufig, daß die euthyreote weiche Struma sich bei jungen Männern nach der Pubertät wieder zurückbildet, während sie bei jungen Mädchen bestehenbleibt. Wahrscheinlich hängt dies mit der Fähigkeit des Follikelhormons, die Funktion der Schilddrüse herabzusetzen, zusammen, einer Eigenschaft, von der man ja gelegentlich auch bei der klimakterischen Hyperthyreose Gebrauch macht. Vom männlichen Sexualhormon ist eine derartige Wirksamkeit nicht bekannt. Innerhalb eines Endemiegebietes spielen Sexualdifferenzen in bezug auf die Häufigkeit des euthyreoten Kropfes *keine Rolle*. Hier überwiegen die exogenen Faktoren so stark, daß sich die endogenen nicht auswirken können. Außerhalb von Endemiegebieten sind aber Frauen regelmäßig viel häufiger befallen. Das Geschlechtsverhältnis dürfte etwa 6 : 1 bis 7 : 1 betragen. Außer diesen Faktoren muß man aber auch annehmen, daß jeder „stress" im weitesten Sinne ein potentiell kropfbildendes Ereignis darstellt, wirksam durch die Mehrausscheidung von ACTH und Rindensteroiden. Infektionen, exogene und endogene Intoxikationen sind deshalb durchaus von Bedeutung.

In jedem Fall ist die Bildung einer euthyreoten Struma mindestens in den Anfangen ein kompensatorischer Vorgang. Maßgebend ist der absolute oder relative Hormonmangel in Blut und Gewebe, der die thyreotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens zur vermehrten Abgabe des Thyreotropins anreizt. Dadurch kommt es zu einer Vermehrung des sezernierenden Schilddrüsengewebes, das alle Zeichen gesteigerter Aktivität zeigt. Es liegt also zunächst eine einfache *Arbeitshyperplasie vor, die ihren biologischen Zweck*, nämlich den Organismus

Da aber zunächst das stets noch vorhandene normale Schilddrüsengewebe das meiste Radiojod speichert, ist es erwünscht und erforderlich, dieses normale Gewebe zuvor auszuschalten. Dies geschieht durch chirurgische Entfernung oder durch eine erste Radiojoddosis, die sich in einer Größenordnung von etwa 80 mC bewegt. Der operative Eingriff ist vorzuziehen. Nun kommt es darauf an, die Jodspeicherungsfähigkeit des Tumorgewebes zu erhöhen. Dies geschieht durch Erhöhung der Thyreotropinproduktion des Vorderlappens. Schon die Entfernung oder Zerstörung des normalen Schilddrüsenrestes stellt einen kräftigen Reiz für die Thyreotropinsekretion dar. Man kann sie weiterhin durch langdauernde Applikation großer Dosen von antithyreoidalen Substanzen anregen. Die Stimulierung erfolgt in beiden Fällen auf dem Wege des Rückkoppelungsmechanismus. Natürlich kann man das Thyreotropin auch exogen, etwa in Form des Pretiron, zuführen.

Man wird also so vorgehen, daß man nach Erzielung einer künstlichen Hypothyreose eine stark wirksame antithyreoidale Substanz, etwa Methylmerkaptoimidazol in Form von Favistan, verabfolgt. In Abständen von einigen Monaten wird jetzt die Jodspeicherungsfähigkeit des Tumorgewebes, am besten durch Anlage eines Szintigrammes, geprüft, nachdem man vorher jeweils die antithyreoidale Substanz für einige Tage abgesetzt hat. Hat sich herausgestellt, daß die Jodspeicherungsfähigkeit des Malignoms genügend gesteigert ist, so beginnt die Therapie mit hohen Radiojoddosen, etwa 100–200 mC pro Dosis. Dies wird so lange wiederholt, bis im Lauf von ein bis zwei Jahren 600—1000 mC insgesamt verabfolgt wurden. Die Blutbefunde sind dabei laufend zu überwachen.

Durch die Maßnahmen, die die Thyreotropinproduktion steigern, kann unter Umständen natürlich auch die Malignität und das Wachstum des Tumors gefördert werden. Erscheint dieses Risiko zu groß, so kann man die durch Operation oder Radiojodbestrahlung entstandene Hypothyreose durch dauernde Gaben kleiner Mengen von Schilddrüsenhormon ausgleichen. Man geht dann so vor, daß man vor der therapeutischen Radiojoddosis jeweils die Schilddrüsensubstanz für eine Zeit absetzt, einen Pretironstoß durchführt und dann die therapeutische Radiojoddosis verabfolgt.

Die Gesamtdosen, die gegeben werden, sind also hoch. Es ist deshalb verständlich, daß unangenehme Nebenerscheinungen entstehen können, die sich vor allen Dingen in der Harnblase, im Magen und in den Speicheldrüsen manifestieren und mit der Jodausscheidung in diesen Organen zusammenhängen. Amenorrhoen sind die Regel, sofern diese Therapie bei jüngeren Frauen angewandt wird.

Da nur die differenzierten Malignome ansprechen, muß man damit rechnen, daß die Radiojodtherapie nur in einem relativ bescheidenen Prozentsatz aller Fälle, nämlich in etwa 15%, anwendbar ist. Der Erfolg dürfte etwa in der Hälfte aller dieser Fälle mit gut zu bezeichnen sein, besonders auch im Hinblick auf Lungen- und Knochenmetastasen.

Für die Therapie mit Radiojod sind nicht die γ-, sondern die β-Strahlen, die Reichweite von etwa 2,4 mm haben, von Bedeutung.

Einen Hinweis auf die Aktivitat des Parenchyms gibt die Geschwindigkeit der Radiojodaufnahme Auch hier findet man bei den einzelnen Kropfformen starke Unterschiede Die einfachen diffusen hyperplastischen Strumen zeichnen sich durch einen erheblichen Jodsog aus so daß die Radiojodaufnahme in den ersten Stunden des Versuchs der einer hyperthyreotischen Druse ahnelt Der weitere Verlauf zeigt aber daß die Umwandlung in Hormonjod ganz anders verlauft Die Kurve bleibt hoch und zeigt nicht das fur die Hyperthyreose typische Absinken im 48 Stunden Wert Auch kommt es nicht zum Ansteigen des Wertes fur das eiweißgebundene I^{131} nach 48 Stunden was ebenfalls fur die hyperthyreotische Struma charakteristisch ist d h das schnell aufgesogene Jod wird nicht wie bei der Hyperthyreose in uberstürzter Weise als Hormonjod ins Blut abgegeben Mit der Zeit sinkt der Jodsog aber ab vor allen Dingen wenn es zu regressiven Erscheinungen kommt Je mehr hyperplastisches Gewebe erhalten bleibt um so lebhafter bleibt die Aufnahme des Radiojods Ist aber ein großer Teil des Schilddrusengewebes durch Blutungen Bindegewebsentwicklung oder Nekrosen zugrundegegangen oder verandert worden so kann die Jodspeicherung in diesen Partien wie die Radioautographie zeigt auf minimale Werte zuruckgehen oder sogar ganz fehlen

Zur Klinik und Symptomatik konnen hier nur einige Hinweise gegeben werden Die euthyreote Struma stellt bei geringer Große eigentlich nur ein kosmetisches Problem dar Wird sie aber großer so kommt es unter Umstanden zu Druckerscheinungen auf die Umgebung die sich wenn die Struma einen retrosternalen Anteil hat doch schon relativ fruhzeitig bemerkbar machen konnen Es handelt sich um Einengung und Verlagerung der Trachea in geringerem Grade auch des Ösophagus Läsion des Nervus recurrens unter Umstanden auch um eine venose Einflußstauung im Hals und Kopfgebiet Alle diese Erscheinungen verbieten die Anwendung von antithyreoidalen Substanzen auch wenn eine Neigung zur hyperthyreotischen Entgleisung bestehen sollte Dies gilt vor allem bei substernaler Lage der Struma weil die weitere Vergroßerung die gegebenenfalls unter dieser Behandlung auftritt nicht unter allen Umstanden zu beherrschen ist

Die euthyreote Struma wird oft in zwei verschiedenen Richtungen zu differentialdiagnostischen Erwagungen Veranlassung geben Das eine ist der Ausschluß einer subakuten und chronischen Thyreoiditis Man wird sich daran erinnern daß es sich dabei um ein Krankheitsgeschehen mit den Anzeichen einer Infektion mit subfebrilen Temperaturen Leukozytose erhohter Blutsenkungsgeschwindigkeit usw handelt Hinzu kommen die bereits geschilderten ausstrahlenden lokalen Schmerzempfindungen die bei der euthyreoten Struma fehlen Pruft man die Funktion der entzundlich veranderten Schilddruse so wird man manchmal normale Verhaltnisse antreffen Es ist aber auch nicht selten daß es bei einer Thyreoiditis zu einer Funktionsbeeintrachtigung kommt Dabei konnen Hormonphase und Konversionsrate infolge der verminderten Jodpools unter Umstanden hoch liegen Da die Schilddruse bei subakuter Thyreoiditis gewohnlich ausgezeichnet auf die Applikation von Nebennierenrindensteroiden anspricht ist die Diagnose *oft mit einer einwochigen Verabfolgung von Prednison zu klaren*

mit genugenden Hormonmengen zu versorgen auch durchaus erfullt Der euthyreote Zustand des Organismus bleibt erhalten die Schilddruse ist dauernd sichtbar vergroßert Fallen die außeren ursachlichen Faktoren fort oder sinkt der Hormonbedarf des Organismus aus endogenen Grunden so kann sich die Schwellung in dieser Phase der diffusen Arbeitshyperplasie wieder zuruckbilden

Dieser Zustand der diffusen reversiblen Vergroßerung der Schilddruse entspricht einer einfachen Proliferation des Follikelepithels Ist die Schilddruse den Anforderungen die der Organismus an sie stellt funktionell trotzdem nicht gewachsen so treten regelmaßig weitere pathologische Veranderungen auf die dann nicht mehr ruckbildungsfahig sind Zunachst kommt es zu einer vermehrten Bildung von Kolloid das relativ wenig Hormon und Jod enthalt Eine weitere Folge einer regionalen Unterfunktion ist die Ausbildung von Knoten die aus Zysten oder Adenomen bestehen Auch sie zeigen also das Kompensationsbestreben der Schilddruse an Im Laufe der Zeit stellen sich regressive Veranderungen Einrisse in der Wand der Acini Blutungen usw ein Auch konnen die Knoten selbst durch Druck auf das umgebende Schilddrusengewebe zu Ernahrungsstorungen fuhren so daß Atrophie und Regressionserscheinungen eintreten Histologisch ergeben sich dabei außerordentlich verschiedenartige Bilder in den einzelnen Abschnitten einer solchen Struma Zum Teil ist das Schilddrusengewebe durch fibrose Gewebe ersetzt zum Teil ist es verflussigt oder kalzifiziert

Es ist verstandlich, daß in einer solchen Schilddruse supersekretorische Bezirke mit Gebieten abwechseln die eine ausgesprochene Unterfunktion zeigen Die Gesamtfunktion pragt sich in der Große und im Jodgehalt aus Nach *King* und *Hamilton* ist die Schilddruse die innerhalb eines endemischen Gebietes die Norm darstellt relativ groß und enthalt wenig Jod In maßig endemischen Gebieten ist sie mittelgroß und enthalt mittlere Jodmengen In nichtendemischen Gebieten ist die normale Schilddruse klein und hat hohe Jodkonzentrationen Sie zeigt auch nur selten Knotenbildung und hat eine geringe Tendenz zur Proliferation des Epithels

Diese Untersuchungen uber den Jodgehalt der Schilddruse lassen in groben Zugen erkennen wie sehr das Ausmaß der Hormonproduktion fur das hyperplastische Wachstum der Druse maßgebend ist Zwar kann das Jod zum Teil auch in anorganischer Form in der Schilddruse vorliegen Im allgemeinen stellt es jedoch ein Maß fur die Große der Hormonspeicherung dar Der Gesamtjodgehalt der normalen Schilddruse liegt etwa zwischen 0 1 und 0 55% im Durchschnitt bei 0,2% Der kritische Jodgehalt durfte nach *McGavack* etwa 0 1% betragen Sinkt er unter diesen Wert so kommt der Kompensationsmechanismus mit Arbeitshyperplasie uber den Hypophysenvorderlappen in Gang Der Gesamtjodgehalt schwankt bei den einzelnen Kropfformen allerdings außerordentlich so daß man im individuellen Fall daraus kaum Schlusse auf die Funktion ziehen darf Die parenchymatosen Strumen enthalten im allgemeinen wenig Jod besonders wenn es zur Knotenbildung gekommen ist Demgegenuber ist der Gesamtjodgehalt einer Druse im allgemeinen hoch wenn es sich um eine kolloidreiche Struma handelt

daß wie auch sonst bei der Kropfentstehung besondere Manifestationsfaktoren eine sekundäre Rolle spielen Typische Defekte liegen einmal im Zentralnervensystem vor Hier handelt es sich um einen Schwachsinn verschiedenen Grades kombiniert mit einer Hörstörung Zweitens findet sich eine charakteristische Entwicklungsstörung des Skelettes In geringem Ausmaß pflegt die Schilddrüsenfunktion erhalten zu sein Diese Tatsache unterscheidet den Kretinismus von der kongenitalen Athyreose bei der man überhaupt keine Schilddrüsenfunktion mehr nachweisen kann

Der endemische Kretinismus muß vom sporadischen Kretinismus unterschieden werden Der Entstehungsmechanismus ist hier ein ganz anderer In die Genese dieser Form des Knotenkropfes ist in den letzten zehn Jahren insofern ein wenig Licht gekommen als man erkannt hat daß eine Jodfehlverwertung in der Schilddrüse zugrunde liegt die eine regelrechte Synthese des Schilddrüsenhormons unmöglich macht Die Krankheit tritt oft familiär auf sie wurde bei Geschwistern bei Zwillingen bei mehreren Familienmitgliedern gleichzeitig beobachtet Der Vererbungstyp scheint der einer inkompletten Rezessivität zu sein In all diesen Fällen von sporadischem Kretinismus mit Entwicklung eines Kropfes wird der Kropf schon bei der Geburt oder in den ersten Lebensjahren gefunden

Wie im pharmakologischen Abschnitt S 21 ausgeführt sind alle Phasen der Hormonsynthese von der Jodaufnahme bis zur Freisetzung der fertigen Hormone fermentative Vorgänge Jeder dieser Schritte kann gestört sein so daß sich entweder eine Störung in der Hormonsynthese oder in der Freisetzung der Hormone ergibt In jedem Falle ist das Resultat ein Mangel an verfügbarem Schilddrüsenhormon Die Drüse vergrößert sich infolge des vergeblichen Versuchs des Hypophysenvorderlappens über die Ausschüttung des Thyreotropins die Sekretion des Schilddrüsengewebes anzuregen Im einzelnen kann es sich um folgende Defekte handeln

a) Die erste Phase in der das Jodid mittels einer Oxydase zu elementarem Jod oxydiert wird kann gestört sein Diese Oxydase kann fehlen so daß es zu einer mangelhaften Synthese von Schilddrüsenhormon kommt

b) Die Eingliederung des Jods in eine jodfreie organische Verbindung kann behindert sein Über diese Art der Fehlverwertung liegen Untersuchungen von *Stanbury* und *Hodge* vor Diese Kranken können das Jod zwar in die Schilddrüse gut aufnehmen sie sind aber nicht imstande es weiter zu verarbeiten Gibt man ihnen eine größere Menge von Kaliumrhodanid so wird das im Test gespeicherte J^{131} sofort aus der Schilddrüse eliminiert Daraus geht hervor daß es noch nicht in Tyrosin übergeführt worden ist Zudem sind solche Schilddrüsen als Operationspräparat chemisch untersucht worden wobei festgestellt wurde daß das Jod in der Drüse fast ganz in anorganischer Form vorlag

c) Weiterhin kann ein Defekt in der Kuppelung der Jodotyrosine vorliegen Zur Synthese des Thyroxinmoleküls werden zwei Moleküle Dijodtyrosin aneinander gelegt während das Trijodthyronin sich aus je einem Molekül Monojodtyrosin und Dijodtyrosin zusammensetzt Auch hier ist wiederum von *Stanbury* und Mitarbeitern über zwei Schwestern berichtet worden bei denen eine Störung in dieser

Hohe Aufmerksamkeit erfordert die Möglichkeit einer malignen Entartung der vorher euthyreoten Struma. Die *Differentialdiagnose gegenüber der* euthyreoten Struma wurde bereits erörtert (S. 226). An dieser Stelle sei nur darauf hingewiesen, daß man in etwa 4–5% aller Knotenkröpfe mit einer malignen Entartung rechnen muß, sofern die Strumen vorher normale sekretorische Funktion zeigten. Beim toxischen Knotenkropf, dem sogenannten heißen Adenom, ist das Auftreten einer Malignität als ein außerordentlich seltenes Ereignis zu bezeichnen. Unter den euthyreoten Knotenkröpfen sind es wiederum die Träger der uninodulären Strumen, die in dieser Richtung besonders gefährdet sind. Aus diesem Grunde sollte man bei Vorliegen eines *uninodulären Kropfes stets auf* chirurgische Entfernung dringen.

In einem Bruchteil aller Fälle von euthyreotem Knotenkropf, vielleicht in einem Zehntel, entwickelt sich mit der Zeit eine Überfunktion, so daß ein hyperthyreotischer Knotenkropf entsteht, dessen Differentialdiagnose gegenüber der diffusen hyperthyreoten Struma bereits erörtert wurde (S. 159). Hier sei nur darauf hingewiesen, daß diese Entwicklung hauptsächlich ältere Personen betrifft, bei denen die Struma schon lange Zeit, oft viele Jahrzehnte, bestanden hat. Die *genauere Lokalisationsdiagnostik hat ergeben, daß die Hyperaktivität* nicht so sehr den Knoten als vielmehr das umgebende Schilddrüsengewebe betrifft.

Demgegenüber bietet das sogenannte heiße oder toxische Adenom ein ganz anderes Bild. Das überaktive Gewebe ist auf dieses Adenom selbst beschränkt. Es kann sogar zu einer Rückbildung des übrigen Drüsengewebes kommen, wie man dies auch von anderen Adenomen mit Hypersekretion (Inseladenom!) kennt. Aus diesem Grunde muß man nach der operativen Entfernung eines solchen *Adenoms unter Umständen mit* Schilddrüsenhormon substituieren, weil das übrige Gewebe eine Unterfunktion zeigt und erst langsam im Laufe der nächsten Zeit durch das Thyreotropin des Hypophysenvorderlappens, dessen Sekretion bisher unterdrückt war, zur Tätigkeit stimuliert wird. *Die Lokalisationsdiagnostik durch* Anlegen einer Isoimpulskurve oder eines Szintigramms zeigt die Überaktivität des heißen Adenoms und die Unterfunktion des umgebenden Schilddrüsengewebes. Die Gefahr der malignen Entartung ist hier außerordentlich gering.

2. Der endemische und sporadische Kretinismus

Es ist nicht leicht, den Krankheitsbegriff „Kretinismus" zu definieren, da er nicht einheitlich verwendet wird. Wesentlich dürfte sein, daß es sich beim endemischen Kretinismus um eine pränatale Schädigung der Schilddrüse handelt, die nur in Gebieten schwerer Endemie vorkommt. Die Ursache der beim endemischen Kretinismus zu beobachtenden komplexen Störungen ist in einem Defizit an Schilddrüsenhormon im pränatalen Leben zu suchen. Überall dort, wo eine ausreichende *Jodprophylaxe* durchgeführt wurde, wird das Neuauftreten von Kretinismus nicht mehr beobachtet. Auf Grund dieser Tatsache ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß der Jodmangel kausal im Vordergrund steht und

Vorgang beim sporadischen Kretinismus gestört sein kann. Auch hier wurde das I^{131} im Testversuch schnell in der Schilddrüse gespeichert. Es verließ aber die Schilddrüse ebensoschnell wieder. Untersuchte man den Urin chromatographisch, so fanden sich große Mengen von etikettiertem Mono- und Dijodtyrosin. Dies ist nicht beim gesunden Menschen der Fall. Verabfolgt man hier etikettiertes Mono- und Dijodtyrosin, so erscheint das Jod zum großen Teil in anorganischer Form wieder im Urin. Man findet bestenfalls eine ganz kleine Menge von Dijodtyrosin. Bei den kropfbehafteten Kretins wurde das etikettierte Dijodtyrosin aber unverändert im Urin ausgeschieden, d. h. die Schilddrüse dieser Menschen ist nicht imstande, das Dijodtyrosin zu dejodieren, während sie das Monojodtyrosin in nur beschränktem Maße dejodieren kann. Aus diesem Grunde verlassen diese jodhaltigen Substanzen die Schilddrüse, gehen ins Blut über und werden im Urin ausgeschieden. Es kommt also zu einem dauernden Verlust von Hormonvorläufern. Dadurch läßt sich das Entstehen einer mehr oder weniger schweren Hypothyreose ohne weiteres verstehen (Abb. 16a).

Wahrscheinlich gibt es noch andere Arten von Stoffwechselstörungen im Bereich der Synthese oder der Freisetzung des Schilddrüsenhormons. Vielleicht spielen auch Störungen in der Utilisation der Hormone in der Peripherie eine Rolle.

Die **Therapie des Kretinismus** ist mit großer Vorsicht zu handhaben. Gewöhnlich sind die hypothyreoten Erscheinungen nicht allzuschwer oder sie fehlen ganz. Eine notwendig werdende Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon ist nach den im Abschnitt „Hypothyreose" gegebenen Regeln mit besonders vorsichtigen Dosen durchzuführen, damit die meist bestehende Apathie nicht einer, angesichts der vorhandenen geistigen Defekte, unerwünschten Lebhaftigkeit Platz macht. Bei Verdrängungserscheinungen kommt eine chirurgische Therapie in Frage.

3. Die Jodprophylaxe der endemischen Struma

Die Einführung der Jodprophylaxe des endemischen Kropfes (Ätiologie und Pathogenese s. pharmakologischer Abschnitt S. 100), die inzwischen so glänzende Resultate gezeitigt hat, haben wir *Marine* und *Kimball* zu verdanken. *Marine* hatte bereits 1910 endemisch auftretende Kröpfe bei Forellen in Freizuchtanstalten durch Zugabe von Jod zum Wasser bekämpfen können. Später konnte er zeigen, daß immer dann eine kropfige Vergrößerung der Schilddrüse auftrat, wenn der Jodgehalt in der Schilddrüse unter 0,1% des Trockengewichtes absank. Etwas später begann er dann mit *Kimball* seine berühmten Prophylaxeversuche an Schulkindern in Ohio, indem er ihnen zweimal jährlich im Verlauf von zehn Tagen 2 g Jodid zuführte und damit eindeutig günstige Ergebnisse erzielte. In der Schweiz setzte sich vor allem *Hunziker* für die Jodprophylaxe ein, und 1922 konnte *Eggenberger* durch ein Volksbegehren erreichen, daß im Kanton Appenzell die Jodierung des Salzes eingeführt wurde.

Inzwischen sind über drei Jahrzehnte verflossen, so daß die Erfolge zuverlässig zu beurteilen sind. Berichte liegen aus allen Teilen der Welt vor. Für uns sind

Stelle der Hormonsynthese vorlag Die Drüsen waren vergrößert und nahmen das Radiojod sehr schnell auf Es konnte aber mit Kaliumrhodanid nicht wieder frei gesetzt werden In der Schilddrüse fanden sich große Mengen von Monojodtyrosin und Dijodtyrosin es waren aber nur ganz kleine Mengen von Thyroxin im Blut

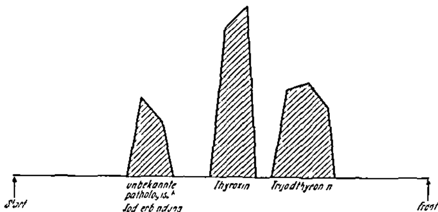


Abb 16a

Kompensatorische Hyperplasie der Schilddrüse bei Jodfehlverwertungen

Kind Marlies Cl 6 Jahre (4427/58) Papierchromatographie F A o B Normale frühkindliche Entwicklung Seit 2 Jahren langsam zunehmende Schilddrüsenvergrößerung — Körperlich und geistig normal entwickeltes Kind Diffuse stark vergrößerte weiche Schilddrüse Hyperplasie betrifft alle 3 Lappen rechts mehr als links Halsumfang 32 5 cm Trachea röntgenologisch leicht konisch eingeengt Grundumsatz —8° Schilddrüsenpunktion Struma parenchymatosa I^{131} Aufnahme der Schilddrüse als Ausdruck der Hyperplasie beschleunigt (69% nach 2 Stunden) bei verminderter Harnausscheidung PBI^{131} erhöht (1 3 % der Dosis/Ltr Serum) als Ausdruck des beschleunigten intrathyreoidalen Jodumsatzes infolge verminderten *Jodreservoirs der Schilddrüse Nach Vorbehandlung mit Thyroxin sinkt die Jodaufnahme* auf 0 ab während die Harnausscheidung stark ansteigt Eine Entzündung liegt also nicht vor Dabei bleibt das PBI im Serum normal (5 8) Die Papierchromatographie zeigt außer Thyroxin und Trijodthyronin eine nicht näher definierte pathologische Jodverbindung Es handelt sich demnach um eine Jodfehlverwertung bei euthyreoter Stoffwechsellage Die mangelhafte Hormonproduktion wurde durch Hyperplasie der Schilddrüse ausgeglichen Eine Behandlung mit Thyreoidin ergab einen kompletten Rückgang der Struma im Laufe von 2 Monaten

nachzuweisen *Stanbury* schließt daraus daß eine minimale Koppelung statt gefunden hat die nicht höher ist als man auch bei Eiweißlösungen in vitro findet

d) *Schließlich kann eine mangelhafte* Dejodierung der Jodotyrosine vorliegen Sollen die Schilddrüsenhormone aus der Schilddrüse ausgeschüttet werden so müssen sie zunächst durch Proteolyse aus dem Thyreoglobulin freigesetzt werden Erst dann können sie ins Plasma abgegeben werden Ferner gibt es in der Schilddrüse eine Dejodinase die das Monojodtyrosin und das Dijodtyrosin dejodiert aber weder das Thyroxin noch das Trijodthyronin angreift Aus diesem Grunde erscheinen die beiden ersteren Substanzen nicht im peripheren Blut Von *Stanbury* und Mitarbeitern und von *McGirr* und *Hutchison* wurde gezeigt daß auch dieser

sich im übrigen nach den Gewohnheiten des Salzverzehrs zu richten hat, der in den warmen und feuchten Ländern wesentlich höher ist und nach *Stanbury* zum Beispiel im südlichen Indien 30 g täglich erreicht. Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt eine tägliche Zufuhr von 100 γ Jod. Eine ganze Reihe Schweizer Autoren (unter anderem *Wespi* und *Richard*) sind aber der Ansicht, daß die Zufuhr auf 20 mg Kaliumjodid pro Kilogramm Kochsalz erhöht werden sollte.

Die Jodierung des Kochsalzes ist das einfachste und sicherste Verfahren der Jodprophylaxe. In wirtschaftlich wenig vorgeschrittenen Ländern, in denen das Kochsalz oft in kleinen Mengen an verschiedensten Stellen gewonnen und in wenig oder nichtgereinigtem Zustand verteilt wird, bereitet sie oft Schwierigkeiten. Dementsprechend sind die Erfolge auch unsicher.

Die Gefahren der Jodprophylaxe sind in der ersten Zeit nach ihrer Einführung stark überschätzt worden. Eine ruhigere Beurteilung griff erst Platz, als *de Quervain* und *Wagner v. Jauregg* die als Jodschaden bezeichneten Fälle einer näheren Prüfung unterzogen. Dabei zeigte sich, daß die Zahl derjenigen Fälle, die man tatsächlich in einen zeitlichen Zusammenhang mit der Jodverabfolgung bringen konnte, nicht über die übliche Rate an Hyperthyreose hinausging. Seit man die Beziehung der Schilddrüse zum Jod und den täglichen Jodbedarf des Körpers genauer kennt, sind kaum noch Befürchtungen in dieser Richtung geäußert worden. Die verabfolgten Jodgaben liegen im Bereich des Physiologischen und sind nach allgemeiner Ansicht nicht imstande, einen „Jodbasedow" zu erzeugen. Erst wesentlich höhere Dosen, die mindestens bei 0,5 mg Jodid täglich liegen, dürften dazu erforderlich sein. Auch in den USA ist die Frequenz der Hyperthyreose nach der Einführung der Kropfprophylaxe nicht angestiegen. *Soffer* erörtert die Möglichkeit, daß in einer Gegend mit ungenügender Jodzufuhr bei einer prädisponierten Person die Hyperthyreose unter Umständen wegen Jodmangels nicht zum Ausbruch käme, bei nun erfolgender Jodzufuhr aber in Erscheinung träte, weil jetzt plötzlich eine ausreichende Hormonmenge gebildet werden könne. In der Praxis werden solche Überlegungen kaum eine Rolle spielen.

Leider läßt die Stabilität des zur Prophylaxe verwandten Jodids zu wünschen übrig. Licht und Hitzeeinwirkung, besonders aber Feuchtigkeit, führen zu Verlust und Entmischung des Jodids in verpacktem Zustand, so daß es sich oben und unten im Sack anreichert, während die mittlere Zone relativ frei ist. Auf trockene Verpackung und Trockenhaltung ist demnach großer Wert zu legen. Dann läßt es sich aber über Monate stabil erhalten (*Stanbury*). Da aber immerhin gewisse Schwierigkeiten, besonders in tropischen und subtropischen Ländern, bestehen, hat sich die Weltgesundheitsorganisation auch mit der Verwendung von Jodat zur Prophylaxe befaßt. Es hat den Vorzug größerer Stabilität gegenüber Feuchtigkeit, Hitze und Sonnenlicht. Tierversuche haben gezeigt, daß Schädigungen auch in wesentlich höheren Konzentrationen (1 : 1000) nicht zu erwarten sind. Das im Jodat enthaltene Jod ist anscheinend für die Hormonsynthese genauso verwendbar wie das des Jodids. Doch liegen über die Wirksamkeit bei der Kropfprophylaxe vorerst nur vorläufige Ergebnisse vor.

die Berichte aus der Schweiz besonders interessant. *Die besten Erfolge* sind bei Kindern und Jugendlichen zu erwarten, nicht so sehr bei Erwachsenen, weil die letzteren in ihren ersten Lebensabschnitten nicht unter der Wirkung der Jodprophylaxe standen. *Bei den Schilddrüsen der Neugeborenen* sind die *Erfolge* besonders deutlich (*Wespi, Eggenberger*). *Cuggisberg* konnte zeigen, daß die Häufigkeit der Neugeborenenstrumen von 15% auf 0,2% zurückging. Auch das *Durchschnittsgewicht der Neugeborenen-Schilddrüsen sank nach Wegelin* erheblich ab. Bei den Schulkindern ist der Rückgang des Kropfes unter der Wirkung der Jodprophylaxe eindeutig. Für Bern konnte *Wespi, Eggenberger* berichten, daß bei den Kindern der ersten Schulklasse die Kropfhäufigkeit 1928 noch 28% betrug, daß aber die nach 1942 in die Schule eingetretenen Kinder praktisch kropffrei sind. Für andere Teile der Schweiz gilt das gleiche. Ob man auch aus der sinkenden *Kurve der wegen eines Kropfes dienstbefreiten* Rekruten einen Rückschluß auf die Erfolge der Jodprophylaxe ziehen darf, erscheint fraglich, weil hier allzuviele andere Faktoren mitsprechen. Aus dem Bericht der Weltgesundheitsorganisation *vom Jahr 1952 ist zu entnehmen, daß die Ergebnisse in anderen Ländern der Erde* (Jugoslawien, USA, Mexiko, Neuseeland) ähnlich gut sind. Soweit zu übersehen, hat auch der Kretinismus mit seinen Folgeerscheinungen, vor allem der Taub*stummheit, überall nachgelassen, wo eine wirksame Prophylaxe durchgeführt* wurde. Freilich ist auch in den Ländern mit „Vollsalz"-Prophylaxe der endemische Kropf nicht völlig verschwunden. Wir möchten aber annehmen, daß dies keines*falls auf das Schuldkonto der Prophylaxe an sich geht. Viele Untersucher sind der* Ansicht, daß auch in der Schweiz die Prophylaxe nicht genügend konsequent und mit noch zu niedriger Dosierung durchgeführt wird.

Der Wert der Prophylaxe ist zweifellos am größten, wenn sie in frühester Kindheit einsetzt. Mindestens darf noch kein Knotenkropf, der sowieso kaum zu beeinflussen ist, entstanden sein. Dagegen bilden sich die Anfangsstadien, die noch diffusen Kröpfe, durchaus zurück.

Um die Frage der Joddosierung zu entscheiden, muß man den täglichen Jodbedarf des Menschen kennen (s. Pharmakologischer Abschnitt, Seite 83). Die Beurteilung des Thyroxinbedarfs des schilddrüsenlosen Menschen, der Vergleich der Jodaufnahme in verkropften und kropffreien Gegenden und schließlich die mit Erfolg zur Prophylaxe verwandten Jodmengen ergeben, daß die tägliche Jodzufuhr 1—2 γ pro kg Körpergewicht betragen muß, wenn eine ausreichende Hormonsynthese gewährleistet sein soll. Man wird aber nicht fehlgehen, wenn man das Optimum mit 150—200 γ pro Mensch ansetzt. Da eine gewisse, wenn auch vielleicht unzureichende Jodmenge auch in Kropfgegenden mit Wasser, Nahrung und Luft zugeführt wird, werden etwa 50—100 γ Jod täglich zusätzlich benötigt.

In der Schweiz wird die „Vollsalz"-Prophylaxe so durchgeführt, daß 1 kg Kochsalz mit 5 mg Kaliumjodid versetzt wird, also im Verhältnis 1 : 200000. Wenn man mit einer Gesamtkochsalzzufuhr von 15—20 g täglich rechnet, werden demnach 75—100 γ Kaliumjodid zusätzlich aufgenommen. Doch ist dieses Verhältnis nicht überall das gleiche. In den *USA*, wo *nicht das Kochsalz, sondern nur das Tafelsalz* jodiert wird, setzt man eine zwanzigfach höhere Menge zu. Es ist klar, daß man

Rp Kal jodat dil D_4 (Schwabe)
MDS 1 × tgl 3 Tropfen
oder Kal jodat 0 02
Aq dest ad 20 0
MDS 1 × tgl 3 Tropfen

In beiden Fallen sind in 3 Tropfen 150 γ Jodid enthalten Als Zusatz zum Kochsalz empfiehlt sich nach *Wespi* folgendes Rezept

Rp Kal jodat 0 2
Aq dest ad 200 0
MDS 20 ccm (1 Eßloffel) während einer Minute mit 1 kg Kochsalz in breiter Schussel gut mischen Als Speisesalz zu benutzen

Bei bestehender Graviditat ist die beschriebene Therapie besonders sorgfaltig durchzufuhren Fur eine ausreichende Jodzufuhr ist unbedingt zu sorgen einmal im Interesse der Mutter dann aber auch um die Geburt eines mit Kropf behafteten Kindes zu verhuten Die gleiche Vorsicht ist wahrend der Laktation am Platze

Die beschriebene Jodbehandlung ist einige Monate unter Kontrolle des Halsumfanges anzuwenden Fuhrt sie nicht zum gewunschten Erfolg so ist eine Behandlung mit kleinen Gaben von Schilddrusenhormon zu empfehlen um die die Schilddrusenhyperplasie fordernde hypophysare Gegenregulation zu unterdrucken Im allgemeinen wird man beim endemischen Kropf bessere Erfolge mit einer Hormonbehandlung erzielen Von einer Jodapplikation ist nichts zu erwarten wenn pflanzliche strumige Noxen im Spiele sind da sie in die Thyroxinsynthese eingreift Auch hier kann man sich nur vom Schilddrusenhormon selbst etwas versprechen Das gleiche ist der Fall wenn die diffuse Schilddrusenvergroßerung bereits der Knotenform Platz gemacht hat Allerdings sind dann die Aussichten einer medikamentosen Therapie uberhaupt schlechter besonders wenn es sich um einen Kropf handelt in dem das Parenchym durch fibrotisches Gewebe ersetzt ist Auf alle Falle sollte man aber den Versuch einer Beeinflussung durch Hormonzufuhr machen Auffallig gut waren die Erfolge von *Greer* und *Astwood* beim einfachen diffusen und Knotenkropf mit Schilddrusenhormon In der großen Mehrzahl von 50 Fallen trat ein kompletter oder partieller Schwund des Kropfes ein wahrend die unbehandelten Falle sich kaum besserten

Bei der Thyreoidin Verabfolgung ist vorsichtig vorzugehen Man beginnt mit einer Dosis von 100 mg dreimal wochentlich und steigt nach zwei Wochen auf taglich einmal 100—150 mg an Überwachung des Gewichts und der Pulsfrequenz ist neben der des Halsumfanges erforderlich Außerdem sollte — wenn moglich — eine Grundumsatzkontrolle in zweiwochigen Abstanden spater seltener durchgefuhrt werden Eine Überdosierung außert sich in Herzklopfen Neigung zu Schweißausbruchen Gewichtsabnahme und gelegentlich auch in stenokardischen Beschwerden Die Dauer der Hormonbehandlung wird man vom Verhalten der Pulsfrequenz und des Korpergewichtes abhangig machen Nach Moglichkeit sollte sie aber 3 bis 6 Monate spater gegebenenfalls mit verringerter Dosis durchgefuhrt werden

4 Die individuelle Therapie der euthyreoten Struma

Die individuelle konservative Therapie der euthyreoten Struma kann nur dann mit Erfolg rechnen wenn die Druse sich noch im Stadium diffuser Vergroßerung befindet In diesem Falle sind die Erfolge allerdings gut besonders im jugendlichen Alter Besteht die Struma schon langer und hat sie sich bereits in einen Knotenkropf umgebildet so ist wohl nur in den seltensten Fallen mit einem Ruckgang zu rechnen obwohl auch dies vorkommt Schon daraus geht hervor wie wichtig die Prophylaxe ist und daß die Behandlung fruhzeitig ein setzen muß

Man wird zunachst prufen ob einer der auf Seite 100ff verzeichneten Mani festationsfaktoren eine Rolle spielen kann und wird versuchen ihn auszuschalten Ist der Kropf wahrend oder im Anschluß an eine Periode unzureichender Er nahrung aufgetreten so ist fur Zufuhr hochwertigen Eiweißes in Form von Milch Quark Eiern und Fleisch zu sorgen

Die Bedeutung des Vitamin A Mangels scheint uns durch die Untersuchung *Haubolds* mindestens fur gewisse *Endemien erwiesen* Das *Vitamin A kann* man in Form von Medikamenten wie auch von vitaminreichen Nahrungsmitteln zu fuhren Praformiertes Vitamin A ist wiederum in Eiern und Milch besonders aber in Lebertran Meeresfischen Eigelb und Leber erhalten Zur Verabfolgung des Carotins als Provitamin empfiehlt sich der Genuß von Karotten Spinat Tomaten Kopfsalat und Kurbis Dabei ist zu beachten daß das Carotin nur in Anwesenheit ausreichender Fettmengen am besten von Butter und Olivenol resorbiert wird Auf der anderen Seite ist bekannt daß erhebliche Resorptionsstorungen die zur Hypovitaminose fuhren konnen auftreten wenn Reizerscheinungen im Bereich *des Magen Darm Kanals vorliegen wie Gastroenteritis Cholangitis* Pankreatitis und dergleichen vor allem wenn sie zu Durchfallen und mangelhafter Ausnutzung des Darminhaltes fuhren Eine vorherige Behandlung dieser Erkrankungen ist also notig

Zusatzlich fuhrt man eine medikamentose Vitaminbehandlung durch Dabei verabfolgt man im Laufe von sechs Wochen etwa 1 2 Mill I E oder taglich 30000 I E Das entspricht 0 6 ccm oder 20 Tropfen Vogan taglich oder etwa 1 Kapsel alle 2 Tage

Da bei den Nachkriegsendemien enteritische Erscheinungen mit gestorter Fett verdauung beobachtet wurden die genetisch unter Umstanden mit der Kropf entstehung in Zusammenhang stehen die Resorption des zugefuhrten Vitamin A jedenfalls aber beeintrachtigen ist die Gabe von Vitamin A Emulsion in Form von Vogan Aquat zu empfehlen In dieser Form erfolgt die Resorption auch bei gestorter *Fettverdauung*

Wesentlicher als die Vitaminbehandlung ist die Verabfolgung kleiner Jod mengen Die taglichen Jodgaben sollen nicht großer sein als die zur Kropf prophylaxe verwandten d h etwa 100—150 γ pro Tag Dazu kann man folgende Rezepte verwenden

Besondere diagnostische Schwierigkeiten bieten die letzterwahnten Patienten mit vegetativen Regulationsstorungen Sie zeigen oft eine Reihe hyperthyreotischer Symptome wie Unruhe Neigung zu Schweißausbruchen Empfindlichkeit gegen Hitze Herzklopfen und Gewichtsverlust ganz besonders Schluckbeschwerden und Druckgefuhl im Halse Dabei besteht oft eine diffuse oder knotige Vergroßerung der Schilddruse Der Grundumsatz ist auch bei exakten Serienuntersuchungen erhoht oder an der oberen Grenze der Norm Die eigentliche Schilddrusenaktivitat ist aber nach Maßgabe der Hormonphase im Radiojodversuch und des Spiegels des eiweißgebundenen Jods normal oder auch sie liegt im oberen Bereich des Normalen Damit ist die vorwiegend extrathyreoidale Natur dieses Hypermetabolismus erwiesen Es muß erwahnt werden daß sich bei einigen dieser Kranken wider Erwarten tatsachlich eine erhohte Schilddrusenaktivitat ergibt Sie gehoren also in die Gruppe der echten Hyperthyreose

Es ist schon seit den Untersuchungen von *Bornstein* bekannt und durch *Rapport Curtis* und *Simcox Bartels* sowie v *Eiff* erneut bekraftigt worden daß man einen Teil der Ursachen der Grundumsatzsteigerung durch Verabfolgung von Barbituraten (0 2 Luminal am Abend vor der Grundumsatzbestimmung) ausschalten kann (in der angelsachsischen Literatur vielfach als SMR = somnolent metabolic rate bezeichnet) v *Eiff* maß mit den Muskelaktionsstromen den erhohten reflektorischen Muskeltonus und konnte ihn auf diese Weise rechnerisch ausschalten Man kommt so auf einen korrigierten Grundumsatzwert der dann eine weitgehende Übereinstimmung mit der Hormonphase des Radiojodtestes und dem Wert fur das eiweißgebundene Jod aufweist Die Untersuchungen von *Meckstroth* und Mitarbeitern zeigen daß der Nutzen der Barbiturat Grundumsatz Bestimmung insgesamt nicht so groß ist wie der der letztgenannten Untersuchungsmethoden (Klarung der Diagnose in 53% gegenuber in 95% bei der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods¹) bei der Abgrenzung der vegetativ nervosen Übererregbarkeit von der eigentlichen Hyperthyreose ist der Wert aber unbestritten In diesen Fallen ergeben sich Umsatzsenkungen von im Mittel +16% auf —15% (Abb 17 s auch *Martini*)

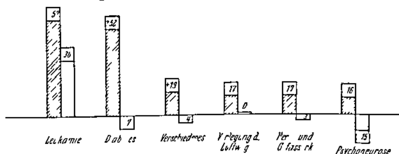


Abb 17

Grundumsatz bei extrathyreoidalem Hypermetabolismus mit und ohne Barbiturat


ohne


mit Barbiturat

[nach *Meckstroth* c s J clin Endocrinology *12* 1373 (1952)]

Wie schon erwähnt, eignen sich *in erster Linie die diffusen Strumen* für die medikamentöse Behandlung. Sind Knotenkröpfe entstanden, so ist zu überlegen, ob sie der chirurgischen Behandlung zuzuführen sind. Die Indikation zum Eingriff ist gegeben, wenn Trachea oder Ösophagus komprimiert werden, der N. recurrens bedroht ist oder eine obere Einflußstauung vorliegt. Natürlich spielen auch kosmetische Gründe eine Rolle. Bei uninodulären Kröpfen wird man sich viel eher zum chirurgischen Vorgehen als beim multinodulären Kropf entschließen, weil die Gefahr maligner Entartung im ersteren Falle größer ist.

Auch nach einer Kropfoperation ist eine individuelle Prophylaxe in besonderem Maße nötig, sofern der Patient weiterhin *in einem Endemiegebiet bleibt*. Seine Chancen, ein Rezidiv zu bekommen, sind nicht kleiner als die eines bis dahin Gesunden, von einem Kropf befallen zu werden. Nach *Richard* liegt die Rezidivhäufigkeit zwischen 6 und 10%, also beachtlich hoch, mit einem Maximum nach fünfzehn bis zwanzig Jahren. Hinzu kommt, daß die Gefahren der Zweitoperation *größer sind als die der ersten*. Die Verabfolgung der obigen 1‰ Jodkali-Lösung ist deshalb anzuraten.

VII. Hyper- und Hypometabolismus

Man faßt unter dieser Bezeichnung Zustände zusammen, bei denen der Gesamtstoffwechsel, gemessen am Grundumsatz, erhöht oder vermindert ist, ohne daß dabei eine abnorme Funktion der Schilddrüse festzustellen wäre. Es liegen also extrathyreoidale Gründe für die Veränderung des Stoffwechsels vor. Daß Diskrepanzen zwischen Grundumsatz und Schilddrüsenfunktion zu beobachten sind, ist verständlich, da die Aktivität der Schilddrüse nur einer der Faktoren ist, die in den Grundumsatz eingehen, während er im übrigen eine Resultante der verschiedensten Komponenten darstellt, bei denen die Geschwindigkeit des Abbaus und der Ausscheidung des Schilddrüsenhormons, besonders aber auch das Ansprechen des Gewebes auf die Hormonwirkung eine Rolle spielen. Da aber der Grundumsatz immer noch die am häufigsten vorgenommene Untersuchungsmethode im Rahmen der Schilddrüsendiagnostik ist, liegt es auf der Hand, daß man Fehlurteilen ausgesetzt ist, wenn man diese Dinge nicht berücksichtigt.

Unter den hypermetabolischen Zuständen, die ihre Ursache außerhalb der Schilddrüse haben, sind Schwangerschaft, Herzinsuffizienz, maligne Hypertension, maligne Tumoren, Leukämien, die verschiedensten zerebralen Störungen, das mit Akromegalie verbundene eosinophile Adenom der Hypophyse, manche *Arzneimittelwirkungen (Dinitrophenol)* sowie ganz besonders vegetative Fehlregulationen die wichtigsten. Meist werden die Kranken, bei denen entweder einzelne hyperthyreotische Symptome bestehen oder bei denen bei ambulanter Untersuchung ein erhöhter Grundumsatz gefunden wurde, mit der Diagnose Hyperthyreose der Klinik überwiesen. Hier sinkt der Grundumsatz entweder allein als Folge der Hospitalisierung ab oder er bleibt auch bei einer Serie exakter Untersuchungen hoch.

Auch andere Faktoren können beteiligt sein; besonders ist an Abnormitäten im Abbau des Schilddrüsenhormons in der Leber zu denken, wo es dejodiert und mit Glukuronsäure gekoppelt wird. So wäre die bei Folgezuständen der Hepatitis zu beobachtende erhöhte Schilddrüsenaktivität bei normalem Grundumsatz (*Jahn*) zu erklären. Die Leber stellt das zum Aufbau des Schilddrüsenhormons notwendige jodfreie Material in Gestalt von Aminosäure nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung, oder die Zerstörung und Inaktivierung erfolgt zu schnell. In beiden Fällen wächst der Bedarf des Gewebes und facht damit die Tätigkeit der Schilddrüse an, wobei man annehmen darf, daß der Hormonbedarf des Gewebes auf einem uns noch unbekannten Wege, vielleicht über den Hypothalamus, die Produktion des Schilddrüsenhormons reguliert. Jedenfalls liegt auch hier eine Diskrepanz zwischen Grundumsatz und Schilddrüsenfunktion vor.

Von besonderem Interesse sind Fälle von euthyreotem Hypometabolismus, bei denen die Schilddrüsenfunktion, die Cholesterinwerte und ebenfalls die Werte des eiweißgebundenen Jods normal sind. Solche Patienten sind reizbar, unruhig, unausgeglichen, leicht ermüdbar, empfindlich gegen Kälte und klagen über Kopfschmerzen und Störungen in der Sexualsphäre. Die Grundumsatzwerte liegen gewöhnlich zwischen —20 und —30%. Nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon steigen sie nur wenig oder gar nicht an. Ebensowenig bessern sich die subjektiven Beschwerden. Mindestens sind die notwendigen Dosen im Vergleich zum echten Myxödem unverhältnismäßig hoch. Es ist von Interesse, daß auch Thyroxin und sogar die intravenöse Gabe von l-Thyroxin keine Besserung bringt, wodurch bereits die Möglichkeit ausgeschlossen wird, daß es sich nur um eine mangelhafte Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal handelt. Dagegen kommt es zum Anstieg des Grundumsatzes und zu einer Besserung der klinischen Symptome nach Gaben von Trijodthyronin, entweder für sich verabfolgt oder in Kombination mit Thyroxin. Eine vorher unwirksame Dosis von Thyroxin kann den Grundumsatz sogar beträchtlich steigern, wenn man unmittelbar vorher eine Dosis Trijodthyronin verabfolgt hat. Dieses Verhalten kann man wohl nur durch ein Nichtansprechen des peripheren Gewebes auf Thyroxin erklären. Dabei könnte es sich einmal um die Unfähigkeit des Organismus, Thyroxin in eine wirksame Form zu überführen, handeln oder aber auch um eine Permeabilitätsstörung der Zellmembran für Thyroxin, nicht aber für Trijodthyronin, schließlich auch um einen Trijodthyroninmangel, wobei das Trijodthyronin in irgendeiner Weise für die Aktivierung des Thyroxins notwendig wäre (*Kurland* und Mitarbeiter). Für die letztere Annahme scheint zu sprechen, daß der Spiegel des eiweißgebundenen Jods in solchen Fällen nach Zufuhr von Thyroxin hochbleibt, bei gleichzeitiger Gabe von Trijodthyronin aber absinkt. Hier liegt also ein echter pathologischer Zustand vor, wofür auch das Vorliegen klinischer Symptome spricht, und nicht nur eine physiologische Variante mit auffällig niedrigem Grundumsatz.

Bekannt ist die Einschränkung des Gesamtstoffwechsels bei der Addisonschen Krankheit und bei hypophysären Störungen. Hier handelt es sich aber immer um hypothyreote Zustände mit wirklicher Einschränkung der Schilddrüsenfunktion, die nicht in diesen Abschnitt gehören.

Dementsprechend kommt auch eine Behandlung des Hypermetabolismus mit spezifisch antithyreoidal wirkenden Mitteln also etwa den Thiourazilderivaten nicht in Frage erst recht aber nicht eine Operation oder eine Radiojodbehandlung Naturlich kann man mit antithyreoidalen Substanzen den Grundumsatz senken wenn auch aus den fruher erorterten Gründen *nur mit recht hohen* Dosen Die subjektiven Beschwerden und die sonstigen objektiven Krankheitszeichen schwinden aber nicht Dagegen ist eine Behandlung die sich gegen das *Grundleiden (Leukamie Diabetes Herzinsuffizienz usw) richtet* am *Platze* Fuhrt man aber bei den vegetativen Randendokrinopathien eine Behandlung mit Sedativa und physikalischen Maßnahmen durch so sinkt nicht nur der Grundumsatz ab man erreicht vielmehr auch in einem gewissen Prozentsatz der Falle eine subjektive Besserung die man mit antithyreoidalen Substanzen nicht erzielt (s auch *Novelli* und *Parodi*)

Die Moglichkeit daß hypermetabolische Prozesse die Diagnostik erschweren ist nicht nur bei euthyreoten sondern naturlich auch bei hypothyreoten Zustanden zu erwagen So kann der Grundumsatz bei Vorliegen eines Myxodems durch geringfugige Einwirkungen extrathyreoidaler Herkunft so weit gehoben werden daß der wahre Zustand verschleiert wird und die allein wirksame Therapie unterbleibt

Die hypometabolischen Zustande extrathyreoidaler Genese sind in mancher Hinsicht noch interessanter Seit man uber die modernen Methoden der Funktionsanalyse verfugt ist eine Reihe von Krankheitsbildern bekannt geworden bei denen Grundumsatz und eiweißgebundenes Jod niedrig die Schilddrusenfunktion nach Maßgabe des Radiojodumsatzes aber normal ist Auch die Thyreotropinabgabe des Vorderlappens ist normal Überhaupt scheint keine Funktionsstörung der Schilddrüse vorzuliegen da sie auf Thyreotropingabe gut anspricht *Starr* bezeichnet diese Zustande als somatische Hypothyreose Klinisch handelt es sich meist um Patienten im nephrotischen Stadium einer Nierenerkrankung Die eigenartige Kombination laßt darauf schließen daß es bei intakter Schilddruse und Hypophyse zu einem Verlust oder zum Unwirksamwerden des Hormons kommt entweder dadurch daß es in abnormem Maße zerstort ausgeschieden oder in seiner Wirksamkeit etwa durch Blockade der Rezeptoren in der Zelle gehemmt wird *Recant* und *Riggs* suchen den Tatbestand durch die Annahme zu erklaren daß bei verminderten oder veranderten Plasmaproteinen die Bindungskraft gegenuber dem Hormon vermindert sei so daß sich ein etwas großerer Anteil des Thyroxins in freier Form im Plasma befindet Unter der Voraussetzung daß dieser Teil die Zellmembran leichter als der gebundene Teil passiert und den Bedarf des Gewebes an Schilddrusenhormon deckt konnte man so den niedrigen Wert des eiweißgebundenen Jods bei normalem Grundumsatz erklaren Ist aber was oft der Fall ist der Grundumsatz gleichfalls erniedrigt so muß man an Verlust von freiem Thyroxin durch die Nieren denken was auch bereits nachgewiesen wurde Wenn tatsachlich ein Teil des produzierten oder exogen zugefuhrten Schilddrusenhormons auf diesem Wege verlorengeht ist es zu verstehen daß man diese Form der somatischen Hypothyreose nicht mit Hormongaben zu beeinflussen vermag

Abfall (*Perlmutter* und *Riggs*, *Strauß* und Mitarbeiter, *Klein*). Da andererseits im höherem Lebensalter eine gewisse Involution der Schilddrüse mit Gewichtsrückgang beobachtet wird, lag es zunächst nahe, das Absinken des Grundumsatzes mit einer zunehmenden Inaktivierung der Schilddrüse in Beziehung zu setzen. Aber schon in der Hormonphase des Radiojodumsatzes konnte *Morton*

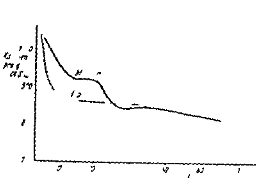


Abb. 18

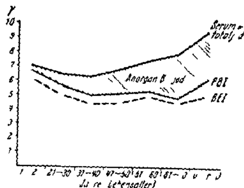


Abb. 19

Abb. 18. Altersgang des Gesamtenergieumsatzes [nach *Boothby*, *Berkson* und *Dunn*, Amer. J. Physiol. *116*, 468 (1936)]. — Abb. 19. Altersgang der Blutjodfraktionen [nach *E. Klein*, Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. *60*, 909 (1954)].

keinen sicheren Unterschied zwischen einer Gruppe jüngerer und älterer Personen über 60 Jahre finden. Vollends die Bestimmung des eiweißgebundenen Jods zeigte aber eindeutig, daß von einer Aktivitätsminderung der Schilddrüse im Alter keine Rede sein kann. Nach den Untersuchungen von *Klein*, *Perlmutter* und *Riggs*, *Starr* und Mitarbeitern und anderen ändern sich die Werte für das eiweißgebundene Jod nicht. Dies gilt auch für den butanollöslichen Anteil, der die eigentliche Hormonphase darstellt. An dieser Tatsache ist angesichts der entscheidenden Bedeutung, die das eiweißgebundene Jod für die Diagnose der Hypothyreose besitzt, nicht zu zweifeln. Wie aber ist der verminderte Jodsog zu erklären? Nach *Klein* kann man an folgenden Mechanismus denken. Nach seinen Untersuchungen steigt das Gesamtjod des Serums im Alter an, jedoch nur der anorganische Anteil (von 0,4 γ% im Alter von 20 Jahren auf 3,4 γ% im Alter von 70 Jahren). Nun ist bekannt, daß ein erhöhter Jodidspiegel im Blut die Wirkung des Thyreotropins auf die Schilddrüse unterdrückt. Damit geht der Jodidsog der Schilddrüse in der beobachteten Weise zurück. Das Ansteigen des anorganischen Jods ist durch eine Aktivierung der Dejodierungsvorgänge im Alter zu erklären, was im Experiment auch tatsächlich nachzuweisen ist (Abb. 19). Unterteilt man nach *Klein* die Versuchspersonen in zwei Gruppen von unter 50 und über 50 Jahre, so läßt sich bei Verwendung von radioaktivem Thyroxin feststellen, daß die ältere Gruppe in kürzerer Zeit prozentual und absolut mehr Hormon umsetzt als die jüngere. Auch hier ist infolge der Altersinvolution das Jodreservoir der Schilddrüse vermindert. Daraus erklären sich die im Blut festzustellenden leicht erhöhten Werte des

Dagegen weisen die verminderten Umsatze beim uber lange Zeit schlecht eingestellten Diabetes mellitus schon auf das Gebiet der Unterernahrung hin Es ist seit langem bekannt daß der Organismus bei chronischer Mangelernährung eine regulatorische Drosselung der Energieumsatze vornimmt die Verbrennungen sozusagen auf Sparflamme einstellt So war in der Zeit nach dem zweiten Weltkrieg ein allgemeines Absinken der Grundumsatzwerte zu beobachten Dabei ging nicht nur die Zahl der Hyperthyreosen an sich zuruck die zur Beobachtung kommenden Hyperthyreosen mit klinischen Symptomen fielen sogar durch relativ niedrige oder sogar normale Grundumsatzwerte auf *(Lange)* Ähnliches ist bei konsumierenden Erkrankungen beim Ösophagusspasmus bei der Sprue u a bekannt Man konnte annehmen daß hier eine Vorderlappeninsuffizienz vorliegt die dadurch entsteht daß infolge mangelnder Eiweißzufuhr die Produktion der eiweißhaltigen Hypophysenhormone Schaden leidet Von der organisch bedingten Schadigung des Hypophysenvorderlappens ist bekannt daß die *Tropine* des Vorderlappens zeitlich nacheinander ausfallen (Sexual Schilddrusen Nebennierenrindenfunktion) Bei dem hier in Frage stehenden Hypometabolismus findet man aber oft schon eine Einschrankung der Gesamtverbrennungen wenn sich eine Depression der Schilddrusenfunktion objektiv noch nicht nachweisen laßt *(Oberdisse)* In dieses Gebiet gehort auch die Anorexie nervosa die Magersucht der jungen Madchen und jungen Frauen mit ihrer oft enormen Grundumsatzsenkung Auch hier steht die verminderte Nahrungszufuhr als auslosendes Moment im Vordergrund Meist findet man außer dem Ausfall der Gonaden uberhaupt keine Storung in der Abgabe des thyreotropen und kortikotropen Hormons oder nur in einem sehr spaten vorgeschrittenen Stadium der Krankheit

Beispiel Frau N B 31 J Anorexia nervosa Normale kindliche Entwicklung Menarche mit 13 Jahren Anorexie mit dem 14 Lebensjahr beginnend Schwere sexuelle Konflikte auch in der spateren Ehe Mit 24 Jahren Spontangeburt obgleich vorher monatelang eine Amenorrhoe bestand Danach anhaltende Gewichtsabnahme von maximal 51 kg auf 23 kg Amenorrhoe schwere Verstopfung Seit einem Jahr bettlagerig — Befund 163 cm 23 3 kg Zustand schwerster Kachexie mit universellen Ödemen und Ascites Blutdruck 75/45 mm Hg Hb 58% Gesamteiweiß 4 5 davon nur 32 Albumine — 17 Ketosteroide 1 4 mg/24 Std Grundumsatz —27 5 Schilddrusenfunktion trotz stark erniedrigten Grundumsatzes aber in allen Einzelheiten normal sowohl was die Speicherung des Radiojods wie auch das PBI^{131} und die Konversionsrate angeht Das chemisch bestimmte PBI lag ebenfalls mit 5 γ noch im unteren Normalbereich — Bei dem erfolgreichen Versuch einer Wiederauffutterung durch Sondenkost erfolgte eine prompte Ausscheidung der Eiweißmangelodeme sowie ein ganz langsamer Substanzansatz Während vorher keinerlei Infektionsprozesse festzustellen waren kam es *jetzt mit dem Wiedereintreten der Reaktivitat zu einer abszedierenden Parotitis* an der die Patientin in einigen Tagen zugrunde ging

Fur alle diese auf einem Ernahrungsschaden beruhenden hypometabolischen Zustande gilt die Regel daß man mit Zufuhr von Schilddrusenhormon nichts erreicht daß aber alle Storungen einschließlich der Grundumsatzsenkung schwinden wenn es gelingt diese Menschen wieder aufzufuttern

Der Hypometabolismus im Alter Schon der klassischen Stoffwechselphysiologie war bekannt daß der Gesamtenergieumsatz pro qm Korperoberflache mit steigendem Lebensalter absinkt (Abb 18) Die Messung der Radiojodaufnahme ergab ubereinstimmend bei zahlreichen Untersuchungen ebenfalls einen deutlichen

Durch die Untersuchungen von *Uotila* über die Wirkung der Hypophysenstieldurchtrennung wissen wir, daß ein Kältereiz nur dann wirksam wird, wenn die Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse intakt ist. Man muß also damit rechnen, daß auch das Körpergewebe mit einer noch hypothetischen Verbindung zum Hypothalamus in diesen Funktionskreis eingeschlossen ist, obwohl der letzte Beweis noch aussteht. Erst wenn der Bedarf des Gewebes gedeckt ist, hört der Reiz zur Mehrproduktion von Hormon auf. Eine Hypothyreose kann demnach entstehen, wenn der Kreis an einer dieser Stellen unterbrochen ist. Der Defekt kann im Hypothalamus, in der Hypophyse, in der Schilddrüse selbst, aber auch im Gewebe liegen, wenn hier die Schilddrüsenhormone infolge mangelhafter Verteilung, vorzeitiger Zerstörung oder ungenügenden Ansprechens der Körperzellen ihre Wirkung nicht entfalten können (somatische Hypothyreose *Starr*).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Tätigkeit der Hypophyse (und auch die des Hypothalamus) wie die jedes anderen Gewebes selbst von der Versorgung mit Schilddrüsenhormonen abhängig ist, so daß bei sinkendem Hormonspiegel im Blut eine unmittelbare Schädigung der thyreotropen Funktion hinzukommt und so die bestehende Hypothyreose verstärkt („Myxödem des Gewebes"). Auf gleichem Wege kann es natürlich auch zu einer Schädigung der Nebennierenrinde kommen. (Umgekehrt führt eine Nebennierenrindeninsuffizienz zu Atrophie und Funktionseinschränkung der Schilddrüse, so daß man in etwa einem Drittel aller Fälle von Addisonscher Erkrankung klinische und Laboratoriumszeichen von Hypothyreose findet.*)

Betrachtet man die Hypothyreose unter dem Blickpunkt dieser funktionellen Zusammenhänge, so ist sie nicht mehr ein so seltenes Krankheitsbild wie das voll ausgebildete Myxödem. Die klassischen Zeichen treten allerdings damit etwas in den Hintergrund. Es handelt sich oft um milde Verlaufsformen, deren Erkennung mit den sonst so wichtigen klinischen Methoden erschwert ist. Stehen die Gewebsfaktoren im Vordergrund, so kann die Grundumsatzbestimmung zu Täuschungen im Hinblick auf die Schilddrüsenfunktion führen (s. Hypometabolismus!). Man muß andere diagnostische Möglichkeiten suchen. Aber auch die Bestimmung des Hormonjods im Blut kann irreführen, wenn — wie etwa im Hungerzustand — der Bedarf der Gewebe aus regulativen Gründen herabgesetzt ist. In seltenen Fällen wird man die Diagnose ex juvantibus stellen, d. h. die Wirksamkeit der hormonellen Substitution erproben.

Wie auch bei anderen endokrinen Unterfunktionen wird die Findung der Diagnose oft durch Apathie und Indolenz des Kranken, die zum Krankheitsbild gehören, erschwert. Die Aktivität des Kranken ist manchmal so herabgesetzt, daß er nicht zum Arzt findet, ein Grund mehr dafür, daß die hypothyreoten Krankheitsbilder oft zu spät erkannt werden.

---

* Während bei der Hypothyreose diese Zusammenhänge einigermaßen verständlich und auch anerkannt sind, ist dies bei ihrem Gegenstück, der Basedowschen Krankheit, keineswegs der Fall. Hier hat es den Anschein, daß die Schilddrüse aus den uns bekannten Regulationszusammenhängen herausgerissen ist. Mindestens haben sich bisher keine steuernden Einflüsse der Hypophyse nachweisen lassen.

PBI[131] (Pathophysiologische Bedeutung eines verminderten Jodreservoirs siehe Seite 181) Ihren letzten Grund haben aber wohl alle diese Befunde in einer im Alter sinkenden Empfindlichkeit des Gewebes gegenuber dem Schilddrusenhormon Jodumsatz in der Schilddruse und Hormonumsatz im Gewebe mussen ansteigen um den Organismus bei *erhohtem Bedarf an Hormon vor einem Abgleiten in die Hypothyreose* zu bewahren Somit laßt sich im Greisenalter weder eine absolute noch eine relative (in bezug auf den Hormonbedarf in der Peripherie) Hypothyreose feststellen Vielmehr ist die Schilddruse auch im Greisenalter durchaus *in der Lage den an sie gestellten* Anspruchen zu genugen

Zweifellos haben manche Symptome des Greisenalters (Apathie mangelnde Hautdurchblutung Kalteempfindlichkeit Obstipation) eine gewisse oberflachliche Ähnlichkeit mit den Anzeichen der Hypothyreose In der Tat mogen sie durch eine verminderte Empfindlichkeit des Korpergewebes zu erklaren sein Trotzdem kann man sich von einer Schilddrusenmedikation keine Vorteile versprechen Bestenfalls kann man eine Besserung einzelner Symptome erwarten Jedenfalls ist eine nur niedrige Dosierung die *50—100 mg getrockneter Schilddruse nicht* ubersteigen soll anzuwenden Eine hohere empfiehlt sich schon deshalb nicht weil sie nur zu einer Bremsung der Schilddrusentatigkeit fuhren wurde

VIII Die Hypothyreose

1 Einleitung

Allzulange hat man bei der Hypothyreose das Augenmerk ausschließlich auf die Struktur und die Funktion der Schilddruse selbst gerichtet Gewiß steht sie auch in den meisten Fallen im Vordergrund Im Mittelpunkt der Betrachtung muß aber die Frage stehen ob das Korpergewebe in ausreichendem *Maße mit* Schilddrusenhormon versorgt ist Man sollte also die Hypothyreose als einen Zustand definieren bei dem der Bedarf des Gewebes an Schilddrusenhormon nicht gedeckt ist Damit ist schon gesagt daß fur diesen Mangelzustand Faktoren die außerhalb der Schilddruse liegen verantwortlich sein konnen Die absolute Menge des von der Schilddruse produzierten Hormons ist fur die Entstehung des Krankheitsbildes also nicht immer maßgebend

Die Verkettung der pathogenetischen Umstande wird am besten bei der Erorterung des homoostatischen Regulationsmechanismus deutlich (s auch Pharmakologischer Abschnitt S 1) Wie bei allen endokrinen Organen ist der Hormonbedarf der Gewebe als primum movens fur die Funktion der Schilddruse anzusehen Dadurch ist das Gewebe an der Aufrechterhaltung der Homoostase entscheidend beteiligt (*Perlmutter* und *Riggs)* Wird aus irgendeinem Grunde etwa unter dem Einfluß von Fieber der Verbrauch der Schilddrusenhormone in der Peripherie gesteigert so sinkt ihr Spiegel im Blut ab und lost damit den Ruckkoppelungsmechanismus zwischen Schilddruse und Hypophyse aus so daß uber eine vermehrte Produktion des thyreotropen Hormons der erforderliche Nachschub an Schilddrusenhormon gesichert wird

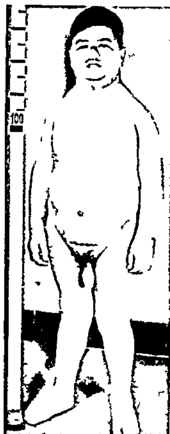


Abb. 20a



Abb. 20b

Abb. 20a und b. Kongenitale Hypothyreose

Heinz A., 21 Jahre (Nr. 12620/55). Vater und andere Mitglieder der väterlichen Sippe leiden an hereditärer zerebellärer Ataxie. — Von Jugend an körperliche und geistige Unterentwicklung. Kein Schulbesuch. Schwerfällig, leicht ermüdbar, chronische Obstipation. Sehr kälteempfindlich. — Befund: 138 cm, 56,5 kg. Unterlänge 66 cm. Klafterbreite 140 cm. Infantile Proportionen. Blasse, zum Teil schmutzig braune Hautfarbe. Haut kühl, trocken, rauh, mit schuppenden Partien am Rücken. An den Beinen teigige Hautschwellungen. Dichtes struppiges Kopfhaar, spärliche Achselbehaarung, feminin begrenzte Schambehaarung. Große verdickte Zunge, persistierendes Milchgebiß. Schilddrüsengewebe nicht tastbar. Tiefe rauhe Stimme. — Grundumsatz —18%. Gesamtcholesterin 510 mg%. Rö.: Offene Epiphysenfugen, unregelmäßige Ossifikation der Knochenkerne, epiphysäre Dysgenesie. 17-Ketosteroide 4,1 mg/24 Std., Gesamtkortikoide 7,9 Gamma/24 Std. — Nach Therapie mit Thyroxin kein wesentlicher Erfolg. Zunächst epileptischer Krampfanfall infolge Überdosierung. Cholesterin sinkt auf 400 mg% ab, der Grundumsatz steigt auf +15%, an Längenwachstum Zunahme der Länge um 5,5 cm. Die Lokalisationsdiagnostik mit Radiojod ergibt an normaler Stelle kein Schilddrüsengewebe, wohl aber unter dem Kinn in der Gegend des Zungengrundes (Rest des Ductus thyreoglossus). Verminderte Jodaufnahme und verminderter intrathyreoidaler Umsatz.

Klassifizierung Eine Klassifizierung durchzuführen, ist — wie überall in der Medizin — schwierig Ätiologische Einteilungsprinzipien stehen nicht immer zur Verfügung die pathologisch anatomischen sind für den Kliniker fast immer zu kompliziert und auch nicht immer brauchbar Man wird deshalb vorwiegend nach praktischen Gesichtspunkten vorgehen und ätiologische Momente soweit bekannt berücksichtigen Dabei ergeben sich von selbst bereits Hinweise auf eine mögliche Therapie Faßt man das was wir wissen zusammen so könnte man unter Berücksichtigung der obenerwähnten pathogenetischen Gesichtspunkte folgendermaßen unterteilen wobei Überschneidungen im Auge zu behalten sind

I Angeborene Formen
- a) Kongenitale Athyreose und Hypothyreose
- b) Angeborene Defekte der Hormonsynthese Jodfehlverwertung

II Erworbene Formen
- a) Primäre (thyreogene) Hypothyreose als Folge
  - 1 einer Thyreoiditis
  - 2 eines Malignoms (selten)
  - 3 exogener Faktoren
    - α Jodmangel
    - β Vitaminmangel
    - γ Einwirkung positiver Kropfnoxen
  - 4 therapeutischer Maßnahmen
    - α physikalischer Natur (Schilddrüsenresektion Röntgenbestrahlung Radiojodbehandlung)
    - β chemischer Natur (antithyreoidale Substanzen)
- b) Sekundäre (hypophysäre) Hypothyreose
  - 1 bei einer Gesamtschädigung des Hypophysenvorderlappens
  - 2 als selektiver Ausfall der thyreotropen Funktion
- c) Hypothyreose infolge Nebennierenrinden Insuffizienz
- d) Hypothalamische Hypothyreose
- e) Somatische Hypothyreose

Bei den ***angeborenen Formen*** *handelt es sich um* Fehlbildungen bei denen die Schilddrüse entweder gar nicht angelegt oder hochgradig hypoplastisch ist Meist ist die Drüse überhaupt nicht zu tasten Kropfbildungen kommen aber vor wobei der Kropf mit zunehmendem Lebensalter härter und reicher an Knoten wird Das Krankheitsbild ist selten Man kann es auch als *angeborenes Myxödem* bezeichnen Vom Kretinismus bei dem eine Reihe von Besonderheiten vorliegen ist es jedoch zu trennen (Abb 20)

Hierher muß man auch die angeborenen familiären **Defekte in der Synthese des Schilddrüsenhormons** rechnen die außerhalb der Gebiete des endemischen Kropfes gefunden werden *(Hutchison)* Die einzelnen Stufen der Jodfehlverwertung und das zugehörige klinische Bild sind bereits geschildert (S 233)

Unter den erworbenen Formen *steht die Hypothyreose als Folge einer akuten*

gewissen Grade auch der Nachteil) dieser Behandlungsform besteht eben darin daß man verhältnismäßig selten endgültige Verhältnisse schafft Demgegenüber sind die postoperativen Hypothyreosen und diejenigen nach Radiojodbehandlung wesentlich dauerhafter Die Gefahr ist bei der letzteren Behandlung wohl am größten weil hier noch immer Schwierigkeiten in der Berechnung der Dosis bestehen und weil die therapeutische Breite gering ist Bei der Beurteilung der ersten Anzeichen von Hypothyreose ist das Verhalten des Grundumsatzes nicht so sehr maßgebend Man muß vielmehr auf Wasserretention mit plötzlicher Gewichtszunahme Gesichts und Lidödem besonders aber auch auf das Ansteigen der Serumcholesterinwerte achten

Die sogenannten sekundären (z B durch mangelnde Abgabe des thyreotropen Hormons der Hypophyse hervorgerufenen) Hypothyreosen wurden schon erwähnt Sie stellen eine besondere Gruppe dar die erst in jüngster Zeit stärker beachtet wurde (*Means Hert* und *Lerman*) Hier können die verschiedensten Formen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vorliegen die noch eingehend besprochen werden Um diese sekundären Formen von den primären Erkrankungen zu trennen sind besondere diagnostische Methoden entwickelt worden Auch in therapeutischer Hinsicht kommt dieser Gruppe eine Sonderstellung zu

Es kann ferner als erwiesen gelten daß Hypothyreosen durch anatomische Läsionen des Hypothalamus zustande kommen können Im Tierversuch wurde dies durch *Greer* bei Zerstörung der medianen Eminenz festgestellt Die postenzephalitischen Fälle von Myxödem die *Bonnin* und *Moretti* beschrieben sprechen ebenfalls in diesem Sinne Im Krankengut von *Oberdisse* und *Tönnis* finden sich bei 24 Kranken mit destruierenden suprasellären Prozessen in einem Fünftel der Fälle Hypothyreosen mit eindeutigen zum Teil erheblichen Grundumsatzerniedrigungen

Noch schwerer zu fassen sind scheinbar hypothyreote (besser hypometabole) Zustände bei mangelndem Ansprechen der Peripherie Ebenso wie bei anderen Hormonen kommt dies auch beim Schilddrüsenhormon vor Man findet eine Erniedrigung des Gesamtstoffwechsels dabei aber normale Werte des eiweißgebundenen Jods im Blut sowie auch normale Verhältnisse in der Hormonphase des Radiojodversuchs Die fehlende Rezeptivität des Gewebes geht aus der mangelnden Reaktion auf Zufuhr von Schilddrüsenhormon hervor Dabei ist die Schilddrüse oft vergrößert woraus man auf eine gesteigerte kompensatorische Aktivität der Hypophyse schließen muß Das Vorhandensein dieses Zustandes ist am besten auf diesem indirekten Wege zu erschließen (Näheres s S 240)

2 Hinweise zur Symptomatologie

Auf das klinische Bild der voll entwickelten Hypothyreose des Myxödems soll hier nicht in allen Einzelheiten eingegangen werden Einzelne wichtige Punkte müssen aber hervorgehoben werden Die Bedeutung der Einzelsymptome ersieht

des Drüsenepithels zerstört, so kommt es zur Hypothyreose. Aus den Erfahrungen der Schilddrüsenresektion bei Herzkrankheiten wissen wir, daß erst eine Verkleinerung der Drüse um etwa 95% *zum Dauermyxodem führt.*

Die **maligne Entartung** der Schilddrüse führt nur in den seltensten Fällen zur Hypothyreose. Fast immer bleibt genügend Gewebe übrig, um die Funktion aufrechtzuerhalten.

Mit der Besprechung ungünstiger äußerer Bedingungen, der **ungenügenden Zufuhr von Jod und Vitaminen** in der Nahrung, kommen wir in das Gebiet des endemischen Kropfes. Ein großer Teil dieser Kranken ist euthyreot, d. h. die klinischen Anzeichen einer Unterfunktion lassen sich nicht nachweisen. Auf der anderen Seite haben viele Träger endemischer Kröpfe hypothyreote Zeichen, die in den Bereich des Kretinismus gehören. Die Stoffwechselsenkung ist allerdings nicht so erheblich wie beim eigentlichen Myxödem.

Seit es eine wirksame Behandlung der Hyperthyreose gibt, sind auch Zustände von Unterfunktion beobachtet worden, die durch **allzu eingreifende therapeutische Maßnahmen** zustande kommen. So kann es sich um die Folgen einer zu starken Verkleinerung bei der subtotalen Resektion handeln oder aber der belassene Rest geht zugrunde (postoperatives Myxödem). Die totale Resektion, die das Ziel hat, die Herztätigkeit bei schwerer muskulärer oder koronarer Insuffizienz durch Senkung des Sauerstoffverbrauchs des Körpergewebes zu entlasten, ist in Deutschland nur selten durchgeführt worden. Dabei entsteht innerhalb von 20 Tagen ein mäßiges Myxödem mit einer Grundumsatzsenkung auf —20%, nach etwa *40 Tagen sinkt der Grundumsatz auf —30%*, das *Myxödem ist dann deutlich* ausgeprägt. Nach etwa 80 Tagen ist es voll entwickelt. In gleicher Weise kann ein Myxödem nach Überdosierung von Röntgenstrahlen und nach einer Radiojodbehandlung entstehen.

Seit die **antithyreoidalen Wirkstoffe** 1941 *von Astwood* in die Therapie der Hyperthyreose eingeführt wurden, ist der Umschlag in eine Hypothyreose bei ihrer Anwendung prinzipiell möglich und auch schon beobachtet worden. Dies gilt nicht nur für die Thiouracile und die Merkaptoimidazole, sondern in seltenen Fällen auch für Resorcin, Kaliumperchlorat und andere ähnlich wirkende Stoffe wie Sulfonamide und Thiosemikarbazone.* Glücklicherweise handelt es sich bei den Hypothyreosen, die nach Überdosierung von antithyreoidalen Substanzen auftreten, um leichtere Formen, die fast immer restlos verschwinden, wenn man die Therapie absetzt oder die Dosis vermindert. Der Vorteil (und bis zu einem

* Offenbar kann es auch nach langdauernder Jodverabreichung und nach einmaliger großer Dosis gelegentlich zu einer Hypothyreose kommen. So berichtet *Raben* über Myxödeme mit Kropfbildung als Folge einer Bronchographie. An sich ist dies nicht verwunderlich, denn es ist ja bekannt, daß hohe Dosen Jod antithyreoidal wirken (*Wolf* und *Chaikoff*). Auch *Morgans* und *Trotter* sahen 2 Fälle von ausgesprochenem Myxödem nach lange durchgeführter Jodbehandlung. Nach Absetzen des Jods bildeten sich alle Zeichen nach einigen Wochen zurück. Es muß sich im ersten Falle um eine unmittelbare Einwirkung auf die Schilddrüse handeln, denn die Kropfbildung schließt aus, daß die Hypothyreose über eine Hemmung des Hypophysenvorderlappens erfolgt.

gewissen Grade auch der Nachteil) dieser Behandlungsform besteht eben darin daß man verhältnismäßig selten endgültige Verhältnisse schafft Demgegenüber sind die postoperativen Hypothyreosen und diejenigen nach Radiojodbehandlung wesentlich dauerhafter Die Gefahr ist bei der letzteren Behandlung wohl am größten weil hier noch immer Schwierigkeiten in der Berechnung der Dosis bestehen und weil die therapeutische Breite gering ist Bei der Beurteilung der ersten Anzeichen von Hypothyreose ist das Verhalten des Grundumsatzes nicht so sehr maßgebend Man muß vielmehr auf Wasserretention mit plötzlicher Gewichtzunahme Gesichts und Lidödem besonders aber auch auf das Ansteigen der Serumcholesterinwerte achten

Die sogenannten sekundären (z B durch mangelnde Abgabe des thyreotropen Hormons der Hypophyse hervorgerufenen) Hypothyreosen wurden schon erwähnt Sie stellen eine besondere Gruppe dar die erst in jüngster Zeit stärker beachtet wurde (*Means Hert* und *Lerman*) Hier können die verschiedensten Formen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vorliegen die noch eingehend besprochen werden Um diese sekundären Formen von den primären Erkrankungen zu trennen sind besondere diagnostische Methoden entwickelt worden Auch in therapeutischer Hinsicht kommt dieser Gruppe eine Sonderstellung zu

Es kann ferner als erwiesen gelten daß Hypothyreosen durch anatomische Läsionen des Hypothalamus zustandekommen können Im Tierversuch wurde dies durch *Greer* bei Zerstörung der medianen Eminenz festgestellt Die postenzephalitischen Fälle von Myxödem die *Bonnin* und *Moretti* beschrieben sprechen ebenfalls in diesem Sinne Im Krankengut von *Oberdisse* und *Tönnis* fanden sich bei 24 Kranken mit destruierenden suprasellaren Prozessen in einem Fünftel der Fälle Hypothyreosen mit eindeutigen zum Teil erheblichen Grundumsatzerniedrigungen

Noch schwerer zu fassen sind scheinbar hypothyreote (besser hypometabole) Zustände bei mangelndem Ansprechen der Peripherie Ebenso wie bei anderen Hormonen kommt dies auch beim Schilddrüsenhormon vor Man findet eine Erniedrigung des Gesamtstoffwechsels dabei aber normale Werte des eiweißgebundenen Jods im Blut sowie auch normale Verhältnisse in der Hormonphase des Radiojodversuchs Die fehlende Rezeptivität des Gewebes geht aus der mangelnden Reaktion auf Zufuhr von Schilddrüsenhormon hervor Dabei ist die Schilddrüse oft vergrößert woraus man auf eine gesteigerte kompensatorische Aktivität der Hypophyse schließen muß Das Vorhandensein dieses Zustandes ist am besten auf diesem indirekten Wege zu erschließen (Näheres s S 240)

2 Hinweise zur Symptomatologie

Auf das klinische Bild der voll entwickelten Hypothyreose des Myxödems soll hier nicht in allen Einzelheiten eingegangen werden Einzelne wichtige Punkte müssen aber hervorgehoben werden Die Bedeutung der Einzelsymptome ersieht

man am besten aus der nachfolgenden Tabelle, in der sie bei Zugrundelegung von 77 Fällen entsprechend ihrer prozentualen Häufigkeit nach *Lerman* geordnet sind.

1	*Allgemeine Schwäche*	99	20	*Periphere Ödeme*	55
2	Trockene Haut	97	21	Heiserkeit	52
3	Grobe (rauhe) Haut	97	22	*Anorexie*	45
4	Lethargie	91	23	Nervosität	35
5	Langsames Sprechen	91	24	Menorrhagien	32
6	Lidödem	90	25	Herzklopfen	31
7	Kälteüberempfindlichkeit	89	26	Taubheit	30
8	Verminderte Schweißabsonderung	89	27	Leise Herztöne	30
9	Kalte Haut	83	28	Präkordialer Schmerz	25
10	Verdickte Zunge	82	29	Sehstörung	24
11	Gesichtsödem	79	30	*Veränderungen am Augenhintergrund*	20
12	Grobes Haar	76	31	Dysmenorrh.	18
13	Herzvergrößerung	68	32	Gewichtsverlust	13
14	Blässe der Haut	67	33	Atrophische Zunge	12
15	Gedächtnisschwäche	66	34	Gefühlslabilität	11
16	Obstipation	61	35	Beklemmungsgefühl	9
17	Gewichtszunahme	59	36	Zyanose	7
18	*Haarausfall*	57	37	Dysphagie	3
19	Dyspnoe	55			

Es sei hervorgehoben, daß in subjektiver Hinsicht neben einer allgemeinen Kraftlosigkeit und Apathie, die sich bis zur Lethargie steigern kann, die erhöhte Kälteempfindlichkeit und das fehlende Schwitzen konstante und wichtige Symptome darstellen. *Sie können den objektiven Zeichen lange Zeit vorausgehen und* den einzigen Hinweis auf die bestehende Unterfunktion bilden. Hinzu kommt eine Appetitlosigkeit, die in merkwürdigem Gegensatz zu der allerdings meist mäßigen Gewichtszunahme steht.

Untersucht man den Kranken im Zustand des ausgebildeten Myxödems, so findet man ein gedunsenes Gesicht und Ödeme in der Umgebung der Augenlider. Das Gesicht ist blaß, es zeigt nur selten einen Stich ins Gelbliche. Der Gesichtsausdruck ist stumpf und affektlos (Abb. 21).

Besonderer Besprechung bedürfen die Veränderungen der Haut, die charakteristisch sind und der Krankheit den Namen gegeben haben. Die Kühle und Trockenheit der Haut hängt mit der Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge im Körper, der schlechten Heizung, die nur für den Körperkern ausreicht, und der damit verbundenen kompensatorischen Konstriktion der Hautgefäße zusammen. Auch die verminderte Schweißabgabe ist dadurch bedingt. Im übrigen ist die Haut verdickt und rauh und zeigt für gewöhnlich keine frei beweglichen Ödeme, sondern eine eigentümlich elastische Schwellung, die bei Druck keine Dellen gibt. Nimmt die Wasserretention, die stets vorhanden ist, stärkere Formen an, so entstehen eigentliche Ödeme, die in Einzelfällen, besonders an den Beinen, ganz erhebliche Ausmaße annehmen können und durch Verabreichung von Schilddrüsenhormon prompt ausgeschieden werden. Die Verdickung der Haut beruht auf der Ablagerung von Mukopolysacchariden im subkutanen Gewebe. Sie ent

halten Hyaluronsäure, die nach Verabfolgung von Hyaluronidase verschwindet, so daß man jetzt Dellen eindrücken kann. Infolge dieser Einlagerungen ist die Haut oft nicht runzelig. Feine Runzeln, besonders lateral von den Augen und an der Oberlippe, gehören vielmehr zum hypophysär bedingten Myxödem. Die



Abb. 21

Abb. 21. Frau Berta B., 46 Jahre. Während des Krieges Inhaftierung, dabei Mann und Sohn verloren. Aufreibende und erregende Flucht. Langdauernde Unterernährung. Mit 37 Jahren erste Krankheitserscheinungen: Verlangsamung und Antriebslosigkeit. Inappetenz, Oligurie. 1 Jahr später Schwellung der Lider, Ausfall der Behaarung an Kopf, an den Achseln und den Pubes. Bla e — Befund: Gelblich blasse Gesichtsfarbe. Gesicht gedunsen, pastös. Lidödem. Haut derb und teigig. Im Gesicht jedoch eine feine Runzelung. Bewegungsarmut, mimische Starre, leerer Gesichtsausdruck, brüchige, monotone Stimme. Schilddrüse nicht zu tasten. RR 105/80 mm Hg. Frequenz 50/Min. Hypochrome Anämie mit 61% Hb. Subazidität. Cholesterin 320 mg%. Grundumsatz —28,9%. Vorsichtige Behandlung mit Thyreoidin 50 bis 75 mg/pro Tag. Langsame Besserung im Laufe einiger Wochen. Die Patientin wird lebhaft und aufgeschlossen. Hb steigt auf 80%, an Hautveränderungen bilden sich völlig zurück. Grundumsatz normalisiert.

Haut zeigt bei Verletzungen und nach Ulzerationen eine verminderte Neigung zur Heilung, die durch Thyreoidingaben gebessert werden kann.

Haare und Nägel wachsen langsam, sie brauchen nur selten geschnitten zu werden. Fuß- und Fingernägel sind brüchig und dünn. Nach Einsetzen der Substitutionstherapie sieht man eine deutliche querverlaufende Demarkationslinie auf dem Nagel, die ältere dünnere Teile von den nachgewachsenen dickeren Teilen trennt. Die Behaarung ist spärlich und schütter. Augenbrauen-, Axillar- und Genitalbehaarung sind nur schwach entwickelt. Erwachsene Männer brauchen sich nur selten zu rasieren. Frauen beobachten, daß sich Dauerwellen bald wieder ausgleichen.

Beginnt die Hypothyreose vor Abschluß des Körperwachstums, so kommt es entsprechend der Intensität des Ausfalles zu Veränderungen am Skelett und zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Minderwuchs. Die Ossifikation der Epiphysen ist verlangsamt, kommt verspätet zum Abschluß und ist dadurch gekennzeichnet, daß sie nicht von einem einzelnen Zentrum, sondern von vielen Punkten ihren Ausgang nimmt. In der überwiegenden Mehrzahl aller nicht behandelten Kinder ist dies der Fall, aber keineswegs für eine Hypothyreose allein



Abb 22a



Abb 22b

Abb 22a und b Kindliche Hypothyreose

Kind Ute Marianne K 13 Monate (Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dusseldorf Direktor Prof Dr *Klinke*) Einweisung wegen Ernährungsschwierigkeiten Trockene gelbliche Haut Lidodeme schutterer Haarwuchs dicke Lippen große Zunge die aus dem Mund herausragt Verlangsamte Herzfrequenz Knochenkerne der Handwurzelknochen mit 8 Monaten noch nicht zu erkennen Guter Erfolg der Substitutionstherapie mit Thyreoidin

charakteristisch Auch bei anderen endokrinen Erkrankungen Ernahrungsstorungen usw kann man das gleiche beobachten Ist aber aus anderen Grunden bekannt daß eine Hypothyreose vorliegt so kann man aus dem Grad der Verkalkungsstorungen Schlusse auf das zeitliche Einsetzen der Hypothyreose ziehen (Abb 22)

Das kindliche Skelett bleibt nur einige Monate nach Beginn der Krankheit normal Nach 1—2 Jahren findet man stets Veranderungen Man kann damit rechnen daß sie sich beim Kleinkind innerhalb von 3—6 Monaten beim alteren Kind in 6—12 Monaten entwickeln Am besten verwendet man eine Rontgenaufnahme der Hand und setzt das Knochenalter zum chronologischen Alter

in Beziehung. Es ist verständlich, daß das Wachstum der Extremitäten, das sich beim Kind schneller als das Wachstum des Rumpfes vollzieht, besonders stark gestört ist. Es kann deshalb als Regel gelten, daß die Körperproportionen verschoben sind, und zwar sind Arme und Beine im Verhältnis zum Rumpf um so kürzer, je früher die Hypothyreose einsetzte. Bei älteren Kindern haben sich die Verhältnisse vor Beginn der Erkrankung schon weitgehend denen des Erwachsenen angeglichen.

Das blasse Aussehen der Hypothyreotiker beruht in der Mehrzahl der Fälle auf einer wirklichen Anämie, nicht auf einer Pseudoanämie wie etwa bei der Hypophyseninsuffizienz. Das ist verständlich, denn die fördernde Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Knochenmarksreifung ist eine gesicherte Tatsache. Wahrscheinlich ist die Schilddrüse sogar diejenige Drüse, welche vor allen anderen die unmittelbarsten Beziehungen zur Blutbildung hat. Wie beim schilddrüsenlosen Tier ist nicht nur die Zahl der Erythrozyten vermindert, sondern auch der gesamte Umsatz auf ein niedriges Niveau gedrückt. Meist handelt es sich um eine normochrome Anämie. Diese gleicht sich nach alleiniger Schilddrüsenzufuhr, wenn auch nicht allzuschnell, aus. Gelegentlich liegt eine hypochrome Anämie vor. Bei der letzteren besteht oft ein Eisenmangel, so daß sich die Anämie erst durch Eisenzufuhr beheben läßt. Hier dürfte eine Anazidität des Magensaftes, die in über 50% aller Myxödemkranken beobachtet wird, eine Rolle spielen. Ganz selten hat die Anämie hyperchromen Charakter. Es handelt sich dann um eine Kombination mit einer perniziösen Anämie, wobei die infolge der Schilddrüsenunterfunktion einsetzende Schädigung der Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals die Produktion des *Castle*schen intrinsic factor unterbindet. Dabei werden ungewöhnlich hohe Farbindizes bis zu 1,9 beobachtet (*Esser* und *Schmengler*), da die innersekretorische Makrozytose zur perniziösen Megalozytose hinzukommt. Behandelt man in solchen Fällen allein mit Leberwirkstoffen, so tritt zwar eine weitgehende Besserung ein. Es kommt aber ein Punkt, an dem diese Therapie nicht weiterführt und nur die Substitution mit Schilddrüsenhormon den vollen Ausgleich bringt.

Parallel zur Minderung der Oxydationsvorgänge sinkt der Wasserhaushalt auf ein niedriges Niveau ab. Das Durstgefühl und damit die Wasseraufnahme gehen zurück, ebenso die renale und extrarenale Wasserabgabe. Dabei ist die Bilanz positiv, d. h. es besteht eine deutliche Neigung zur Retention. Belastet man einen solchen Kranken mit 800 ccm Wasser, so ist diese Flüssigkeitsmenge nach vier Stunden noch nicht wieder ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt vielmehr verzögert im Laufe der nächsten 12—20 Stunden. Die Wasserretention erfolgt im Gewebe, besonders in der Haut. Im Blut kommt es im Gegenteil zu einer Eindickung mit einer Verminderung des Plasmavolumens bis zu 25%, erhöhter Viskosität des Serums und einer Erhöhung der Serumeiweißwerte. Elektrophoretisch ergibt sich eine Verminderung der Albumine und der Alpha-Globuline, dagegen eine Vermehrung der Beta-Globuline. Dazu parallel verlaufend sind die Eiweißwerte des Liquor cerebrospinalis in charakteristischer Weise erhöht. Nach erfolgter Behandlung sinken die Serumeiweißwerte ab (*Mustacchi*). Die Eiweißbilanz des Hypothyreotikers ist scheinbar positiv, d. h. man kann durch

Eiweißzulagen relativ leicht eine Eiweißretention erzielen. Nach den Untersuchungen von *Boothby* und Mitarbeitern liegt aber kein echter Eiweißansatz vor, sondern wahrscheinlich nur eine Speicherung in der extrazellularen Flüssigkeit, in der die Konzentration 2% betragen kann. Offenbar handelt es sich um ein funktionell inaktives Eiweiß. Verabfolgt man Schilddrüsenhormon, so kommt es während des initialen Gewichtsabfalles zusammen mit der Wasser- und Natriumausscheidung zu einer lebhaften Ausschwemmung von Stickstoff, die durch Testosteron bis zu einem gewissen Grade aufzuhalten ist (*Crispell* u. a.). Die Tatsache, daß der Kaliumverlust nur gering ist, spricht dafür, daß es sich in erster Linie um Stoffe des extrazellulären Raumes handelt. Der Reststickstoff liegt für gewöhnlich in normalen Grenzen. Nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz kann es aber zu einem so lebhaften Eiweißzerfall kommen, daß der Rest-N beträchtlich ansteigt. So beobachtete *Marx* eine Erhöhung auf 340 mg%, mit anschließender Urämie. Wahrscheinlich kommen aber solche Erhöhungen nur zustande, wenn die Diurese unzureichend ist.

Die Mukoproteide, die dem Unterhautgewebe seine eigentümliche Konsistenz verleihen, sind im Serum bei schwerem Myxödem erhöht (*Mancini, Carbery* und *de la Balze*). Doch scheinen hier noch Differenzen gegenüber elektrophoretischen Messungen zu bestehen (*Mustacchi, Petermann* und *Hall*).

Die Bedeutung der Cholesterinwerte ist auf Seite 150 dargestellt. Hier soll nur darauf hingewiesen werden, daß bei ihrer Beurteilung der Ernährungszustand zu berücksichtigen ist. Ist er sehr schlecht, so können die Cholesterinwerte allein infolge der Unterernährung absinken, um bei Wiederauffütterung unabhängig von der Funktion der Schilddrüse wieder anzusteigen.

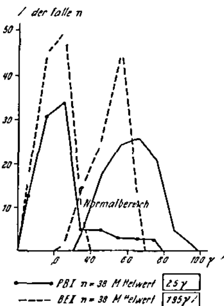


Abb. 23.
Der Hormonjodgehalt des Blutes bei Hypothyreose (nach *Klein, E.*: Hab. Arb. Düsseldorf 1957).

Der Jodumsatz bei der Hypothyreose. Hinweise zum Jodstoffwechsel finden sich auf S. 140 ff. Die Radiojodaufnahme der Schilddrüse ist bei der Hypothyreose stets herabgesetzt. Das gleiche gilt für die Hormonphase. Die Werte für das PBI^{131} nach 48 Stunden liegen im Mittel bei 0,02% der Dosis/Liter und gehen nie über 0,08% hinaus. Mitunter lassen sich nach 48 Stunden überhaupt keine Impulse im Blut nachweisen. Auf die vielfachen Störungen im intrathyreoidalen Jodumsatz, die man bei Vorliegen einer Jodfehlverwertung vorfindet und die auch zu einer Hypothyreose führen, wurde bereits auf S. 233 hingewiesen. Für die Erkennung einer Hypothyreose und die Beurteilung

ihres Schweregrades ist die Bestimmung des an Eiweiß gebundenen Jods im Blut von größter Bedeutung da es die Hormonkonzentration im Blut darstellt die dem peripheren Gewebe zur Verfugung steht Immerhin gibt es auch Hypothyreosen bei denen man einen normalen Gehalt des Blutes an Eiweiß gebundenem Jod findet (s Abb 23) 14% aller Falle haben einen Wert von uber 4 Gammaprozent Bestimmt man aber das BFI das sogenannte Hormonjod im engeren Sinne das den

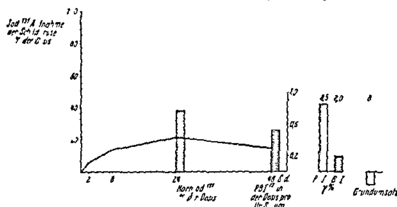


Abb 4

Frau Auguste K 60 Jahre (Nr 51/ 001) Es handelt sich um eine mit Diabetes kombinierte primare Hypothyreose bei der es durch Verabfolgung von TSH zu keiner Besserung der klinischen Erscheinungen kam Niedrige Jodaufnahme im Radiojodtest maximal 2 der verabfolgten Dosis Der Jodstoffwechsel war jedoch in der Hormonphase gesteigert (nach 48 Stunden 0 51 PBJ[131] der Dosis pro Liter Serum) Demgegenuber erniedrigte Werte des BFI zur gleichen Zeit namlich 0 01 der Dosis/Liter Serum Auch im chemisch bestimmten an Jod gebundenen Eiweiß ergab sich eine große Differenz zwischen dem PBI (8 0) und dem BFI (2 0 Gamma) Die BFI Werte stellen die eigentliche Konzentration der wirksamen Schilddrusenhormone im Blut dar wahrend der Rest des im PBI mitbestimmten Jods zu Lasten von stoffwechsel inaktiven organischen Jodverbindungen geht und so der Ausdruck einer Jodfehlverwertung der Schilddruse ist

eigentlichen Schilddrusenhormonen entspricht so findet man fast immer erniedrigte Werte Ist in solchen Fallen von klinisch einwandfreier Hypothyreose das PBI normal das BFI dagegen erniedrigt so handelt es sich meistens um Zustande von Jodfehlverwertung bei denen abnorme jodhaltige Produkte von der Schilddruse geliefert werden die zwar in das PBI eingehen aber nicht stoffwechselaktiv sind und deshalb auch nicht zum Hormonjod im engeren Sinne gehoren Als Beispiel sei eine Beobachtung in Abb 24 angefuhrt

Auch nach Zufuhr von Jod in organischer oder anorganischer Form kann es zu einer Vermehrung des PBI kommen ohne daß das BEI dabei aber ansteigt Aus diesem Grunde ist die Untersuchung des BEI Spiegels im Blut fur die Diagnose der Hypothyreose so besonders wichtig

Bei der Untersuchung des Kreislaufs des Hypothyreotikers ergeben sich eine Reihe von Besonderheiten die im Hinblick auf die Therapie von Bedeutung sind und von *H Z u l l* als erstem im Jahre 1918 erkannt und beschrieben wurden

Da für den Kreislauf die Erfordernisse des Gewebsstoffwechsels maßgebend sind, ist sein Gesamtniveau gedrückt, so daß Bedarf und Angebot im Gleichgewicht sind. Dementsprechend sind die zirkulierende Blutmenge und die Strömungsgeschwindigkeit erniedrigt, desgleichen der venöse Rückfluß und damit das Blutangebot an das Herz, das ein vermindertes Minutenvolumen liefert (*Bansi*). Obwohl fast immer eine Bradykardie vorliegt, ist auch das Schlagvolumen herabgesetzt. Die Durchblutung der Haut, die beim Hypothyreotiker meist kühl ist, ist besonders erniedrigt. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Gewebes kann durch Ansteigen der arteriovenösen Differenz gedeckt werden. Der Venendruck ist im allgemeinen normal; ist er erhöht, so hat dies besondere Gründe.

Man sollte annehmen, daß der Blutdruck bei der Hypothyreose stets erniedrigt oder normal sei. Dies ist auch wohl im allgemeinen der Fall. Immerhin gibt es auch Erhöhungen. So sind in einer Serie von 48 Fällen bei *Means* 16 Fälle mit einem systolischen Druck zwischen 160 und 195 mm Hg zu finden. Auffällig ist, daß von diesen 11 mit einer Erniedrigung und nur 3 mit einer Erhöhung des systolischen Druckes auf die Schilddrüsenbehandlung reagierten. Nur bei einem Patienten mit normalem Druck entwickelte sich eine Hypertension nach der Behandlung. *Thompson* und Mitarbeiter haben aber demgegenüber festgestellt, daß die Hypertension bei gut eingestellten Hypothyreotikern häufiger vorkommt als im Durchschnitt der Bevölkerung.

Die Veränderungen am Herzen sind so charakteristisch, daß man geradezu von einem „Myxödemherzen" spricht. Es ist in der Mehrzahl der Fälle in allen Durchmessern vergrößert, schlaff, meist quer aufliegend. Die Erweiterung betrifft die Herzhöhlen etwa gleichmäßig. Eine Hypertrophie liegt nicht vor, anscheinend aber eine Art „Pseudohypertrophie" mit vermehrter Flüssigkeitsdurchtränkung aller Fasern. Ein interstitielles Ödem und öfter auftretende kleine Perikardergüsse tragen mit zur Verbreiterung der Herzsilhouette bei.

Charakteristisch für das Myxödemherz ist im Elektrokardiogramm die Kombination von Bradykardie und Niederspannung in allen Ableitungen, wobei die Niederspannung in der Quellung der Herzmuskelfaser, nicht etwa in der gestörten Leitfähigkeit der Haut ihre Ursache hat. Häufige Veränderungen sind ferner ein verbreitertes QRS, ein erniedrigtes oder auch negatives T sowie eine Verlängerung der Überleitungszeit (Abb. 25).

Schon oft ist die Frage diskutiert worden, ob sich bei der unkomplizierten Hypothyreose eine echte Herzinsuffizienz entwickelt oder nicht. Die Verbreiterung des Herzens, die Veränderungen im Elektrokardiogramm, die Ergüsse in den Körperhöhlen und das Ödem können zu dieser Auffassung verleiten. Natürlich kommen Kombinationen mit echter Herzinsuffizienz vor, zumal, wenn eine Hypertension oder die nicht seltene Koronarsklerose vorliegen. Für gewöhnlich sind aber die erwähnten Veränderungen rein hypothyreotischer Natur. Dafür spricht, daß die Ergüsse und Ödeme eiweißhaltig, also nicht Stauungstranssudate sind und daß zirkulierende Blutmenge und Venendruck tief liegen. Schließlich spricht auch in diesem Sinne, daß man mit Strophanthin und Digitalis wenig oder nichts erreicht, daß sich aber alle Erscheinungen unter Schilddrüsentherapie gut

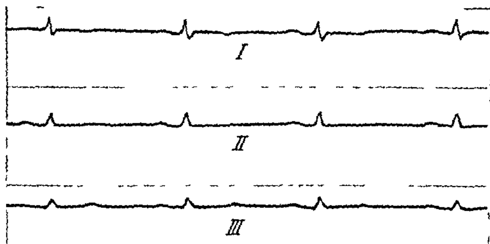


Abb. 35

Elektrokardiogramm bei primärem Myxödem (es handelt sich um die gleiche Patientin wie in Abb. 33, S. 278)

zurückbilden. Man kann sogar sagen, daß Digitalispräparate ähnlich wie Morphin schlecht vertragen werden. Gesellt sich zur Hypothyreose eine echte Herzinsuffizienz, meist wohl auf dem Boden einer Koronarsklerose, so ist diese am ehesten am Ansteigen des Venendrucks, der in solchen Fällen stets gemessen werden soll, zu erkennen.

Die Schilddrüseninsuffizienz scheint die Ausbildung einer allgemeinen Gefäßsklerose zu begünstigen. (Die Hypercholesterinämie ist ein beiden gemeinsames Begleitsymptom!) Deshalb ist eine Koronarsklerose öfter zu beobachten. Auch stenokardische Beschwerden kommen vor. Das häufigste Ereignis ist aber, daß diese Beschwerden vor der Behandlung gering sind oder fehlen und sich erst im Laufe der Hormonbehandlung verstärken oder überhaupt einstellen.

Die Erklärung ist darin zu suchen, daß die an sich herabgesetzte Koronardurchblutung dem geringen Sauerstoffbedarf des hypothyreoten Gewebes genügt, nicht aber dem erhöhten Bedarf bei einsetzender Behandlung. Aus diesem Grunde ist während der Einstellungszeit besonders auf das Auftreten von Stenokardien zu achten. Die Therapie ist in diesem Falle auszusetzen. Nach einer Woche Pause beginnt man von neuem mit niedrigerer Dosis. Eine volle Kompensation der Hypothyreose darf zunächst nicht angestrebt werden, ganz besonders ist aber eine Überdosierung mit positiven Werten des Grundumsatzes zu vermeiden. Man wird sich im Gegenteil mit einer Einstellung auf relativ niedrige Werte (*Means* schlägt sogar –20% vor) begnügen, jedenfalls in einem Bereich bleiben, in dem schwere hypothyreote Zeichen verschwinden, pektanginöse Beschwerden aber noch nicht auftreten.

Diese Vorkommnisse haben ihre sozusagen experimentelle Bestätigung in den Bemühungen amerikanischer Autoren gefunden, die Angina pectoris und die

Herzinsuffizienz durch Thyreoidektomie und später durch Radiojodzerstörung der Schilddrüse zu heilen. Diese Versuche, die von *Blumgart* im Jahre 1933 erstmals durchgeführt wurden, in Europa aber wenig Anklang gefunden haben, brachten tatsächlich in einer beschränkten Zahl von Fällen Erfolge (v. *Jagic* und v. *Zimmermann-Meinzinger*). Auch hier zeigte sich, daß die Beschwerden bei Einsetzen der Substitution zurückkehren und daß es schwer ist, den therapeutischen Mittelweg zwischen Hypothyreose und Angina pectoris zu finden.

Bei unvorsichtiger Dosierung kann es auch einmal zu generalisierten epileptischen Anfällen als Ausdruck einer relativen Hypoxämie des Gehirns kommen, besonders wenn das Myxödem schon lange bestanden hat (s. S. 276, Abb. 32).

3. Die hypophysarbedingte Hypothyreose

Diese Form der Hypothyreose, auf die *Means* als erster nachdrücklich hingewiesen hat, kommt dadurch zustande, daß die stimulierende Wirkung des Hypophysenvorderlappens auf die Schilddrüsenfunktion fehlt. Wie bereits erwähnt (S. 79), fördert das Thyreotropin des Vorderlappens die Schilddrüsentätigkeit. In einem proteolytisch-enzymatischen Prozeß werden die Schilddrüsenhormone aus dem Thyreoglobulin, der Speicherform in der Schilddrüse, unter Ansteigen des eiweißgebundenen Jods ins Blut abgegeben. Das Kolloid der Schilddrüse schwindet. Die Epithelien zeigen histologisch einen erhöhten Grad der Aktivität. Der Jodsog und die Speicherungsfähigkeit der Drüse für Jod nehmen (vielleicht erst sekundär durch die vermehrte Hormonabgabe) zu. Fällt die anregende Wirkung des Thyreotropins aus, so ist die Wirkung auf den Gesamtorganismus eine ähnliche wie bei der primären Unterfunktion der Schilddrüse. Trotzdem ist die Unterscheidung wegen der sich ergebenden therapeutischen Konsequenzen von klinischer Bedeutung. Im allgemeinen kann man die sekundäre von der primären Hypothyreose schon nach dem äußeren Aspekt unterscheiden. Manchmal aber ergeben sich beträchtliche diagnostische Schwierigkeiten.

Das wesentliche rein klinische Unterscheidungsmerkmal ist darin zu erblicken, daß bei einer Läsion des Hypophysenvorderlappens nicht nur die thyreotrope, sondern auch andere glandotrope Funktionen des Vorderlappens ausfallen, so daß neben der herabgesetzten Tätigkeit der Schilddrüse noch andere Funktionsausfälle der von der Hypophyse gesteuerten Drüsen nachzuweisen sind, also etwa eine Störung der Keimdrüsen oder eine larvierte oder manifeste Nebennierenrindeninsuffizienz. Auf der anderen Seite beobachtet man Kranke, bei denen die Hypothyreose das Bild völlig beherrscht und alle anderen Störungen in den Hintergrund treten.

Auf Grund zytochemischer Untersuchungen (*Griesbach* und *Purves*) darf man annehmen, daß das thyreotrope und die gonadotropen Hormone in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet werden. Die Basophilie beruht auf dem Gehalt dieser Zellen an Glykoprotein, das sich mit PAS (Periodic Acid Schiff Reagens) blau anfärbt. In den zentralen Regionen des Vorderlappens finden sich basophile Zellen, deren Färbbarkeit mit PAS dem Gehalt des Vorderlappens an thyreotropem Hormon und der Produktion dieses Hormons parallel geht. Aus diesen (polygonalen) Zellen entwickeln sich vermutlich die Thyreoidektomiezellen. Eine andere Gruppe von Zellen zeigt in ihrer Färbbarkeit mit PAS eine Parallelität

zum Gehalt und zur Produktion der gonadotropen Hormone. Aus ihnen leiten sich die Kastrationszellen ab. Die ersteren — thyreotropen — Zellen sind zentraler gelagert und deshalb gegen Kompression (etwa durch einen Tumor) vermutlich besser geschützt als die an der Oberfläche gelegenen — gonadotropen — Zellen. Dies dürfte einer der Gründe dafür sein, daß man bei einer Druckschädigung des Vorderlappens eine bestimmte Reihenfolge im Ausfall der Symptome sieht, und zwar derart, daß gewöhnlich zuerst die Sexualfunktion, dann die thyreotrope

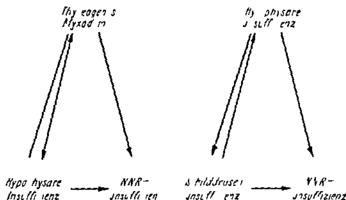


Abb. 26. Erläuterung im Text

und am Schluß erst die corticotrope Funktion ausfällt. (Die Herkunft des ACTH ist noch umstritten; vielleicht wird es sowohl von den basophilen wie von den acidophilen Zellen gebildet.) Die räumliche Trennung der Produktionsstätten bestimmter Hormone macht es verständlich, daß bei einer partiellen Zerstörung des Vorderlappens unter Umständen mehr oder weniger isolierte Funktionsausfälle zustande kommen. Dabei kann es sogar zu einer kompensatorischen Förderung der Bildung anderer glandotroper Hormone kommen. Die Situation kann also manchmal recht kompliziert sein.

Dabei muß man im Auge behalten, daß die normale Funktion des Hypophysenvorderlappens an die ausreichende Versorgung mit Schilddrüsenhormon gebunden ist. In diesem Punkt unterscheidet sich das Gewebe des Hypophysenvorderlappens von keinem anderen Gewebe des Körpers. Liegt also eine primäre Störung der Schilddrüsenfunktion vor, so kann es allein dadurch zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Störung der Vorderlappentätigkeit kommen, die dann schwer von einem originalen Defekt des Vorderlappens zu unterscheiden ist und auch verschiedene Partialfunktionen des Vorderlappens betrifft. Tatsächlich wird beim thyreogenen Myxödem nicht selten ein Hypogonadismus oder eine Nebennierenrindeninsuffizienz beobachtet. Wie schwierig es ist, den primären Herd festzustellen, geht aus dem Schema von *Fault* und *Philipp* (Abb. 26) hervor, in dem die wechselseitigen Beeinflussungen einmal bei primärer Schilddrüsenerkrankung, zum anderen bei primärer Hypophyseninsuffizienz dargestellt sind. Man sieht, daß es bei primärer Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens neben der Hypothyreose auch zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz kommen kann. Das gleiche kann aber auch bei primärem Myxödem sowohl durch Fehlen des Schilddrüsenhormons selbst wie auch auf dem Umweg über die Hypophyse ausgelöst werden. Die Rindenfunktion ist also in beiden Fällen von zwei Seiten bedroht. In seltenen

Fällen kann beim primären Myxödem ein Bild entstehen, das einer Addisonschen Krankheit völlig gleicht. Es kann zu ausgedehnter Pigmentation der Haut, Adynamie, *Hypotension*, verminderter Steroidausscheidung und pathologischem Ausfall des Eosinophilentestes kommen. Erst der niedrige Wert des eiweißgebundenen Jods und der Erfolg einer Schilddrüsenbehandlung decken die wahre Ursache auf*. Hinzu kommt, daß auch bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz hypothyreote Züge beobachtet werden können, die durch eine Infiltration des Schilddrüsengewebes mit fibrösem Gewebe und Lymphozyten bedingt sind. Man kann damit rechnen, daß man in einem Drittel aller Fälle von Addisonscher Krankheit entweder bei der klinischen Untersuchung oder im Laboratorium deutliche Anzeichen von Hypothyreose findet. Leichte hypothyreotische Erscheinungen sind fast immer vorhanden. Die Frage, wo der eigentliche Ursprung liegt, kann also oft sehr schwer zu beantworten sein, sie muß aber geklärt werden.

Zwei prinzipielle Unterscheidungen sind zu treffen. Einmal kann es sich um eine Gesamtschädigung des Hypophysenvorderlappens handeln, wobei der Ausfall der thyreotropen Funktion nur einen Teil des Krankheitsbildes darstellt. Die Symptome brauchen sich allerdings nicht alle zur gleichen Zeit zu entwickeln. Die Funktionen der einzelnen glandotropen Hormone können vielmehr nacheinander ausfallen, so daß der Ausfall der thyreotropen Funktion eine Zeitlang unter Umständen das Bild beherrscht. Auf der anderen Seite kennen wir selektive Ausfälle einzelner glandotroper Funktionen, die konstant auch bei langer Beobachtungszeit bestehen bleiben. In diesem Fall handelt es sich tatsächlich um ein isoliertes hypophysäres Myxödem, das progredient sein kann, aber sonst während des gesamten Krankheitsverlaufes seinen Charakter nicht ändert.

Als Ursache des hypophysären Myxödems kommen folgende Krankheitsbilder in Frage:

1. Das Simmonds-Sheehan-Syndrom
   a) Die postpartuale Nekrose
   b) Die Infarzierung infolge septischer oder blander Embolie oder Thrombose
   c) Die Sklerose als Folge von a) und b)
2. Granulomatöse Erkrankungen der Hypophyse (Tuberkulose, Lues)
3. Tumoren und Zysten der Hypophyse und ihrer Umgebung
4. Traumatische Veränderungen der Hypophyse
5. Zustand nach Hypophysektomie
6. Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, Lipoidose)
7. Kompensatorische, kompetitive Ausfälle
8. Idiopathische Partialdefekte

In der Ursachentafel sind 1 und 3 die in diesem Zusammenhang wichtigsten Krankheitsbilder, d. h. das Simmonds-Sheehan-Syndrom und die Tumoren und Zysten der Hypophyse und ihrer Umgebung.

* Allerdings kann als Regel gelten, daß das hypophysäre Myxödem nicht zur Pigmentation, im Gegenteil gewöhnlich zu einem ausgesprochenen Pigmentmangel, besonders auch an den Mamillen führt. Pigmentierungen im Sinne einer Addisonschen Krankheit kommen im Rahmen einer Hypophysenstörung nur bei isoliertem Ausfall der corticotropen Funktion zustande, da sie an die ungestörte Abgabe des Melanophorenhormons gebunden ist.

An das Simmonds-Sheehan-Syndrom ist immer dann zu denken, wenn es im Anschluß an eine Geburt zu einer schweren Blutung mit Kreislaufkollaps gekommen ist und wenn danach Stillunfähigkeit und eine langdauernde Amenorrhoe auftritt. Die dadurch bewirkte partielle oder komplette Nekrose des Vorderlappens führt zu einer meist langwierigen Krankheit, in der die zunehmende Indolenz der Patientin und das sogenannte Kältesyndrom (Kälteüberempfindlichkeit) im Vordergrund stehen. Letzteres ist gewöhnlich durch eine Kombination von Schilddrüsen- und Nebennierenrindeninsuffizienz bedingt. Durch die eingehenden Untersuchungen von *Sheehan* wissen wir, daß bei diesem Krankheitsbild Untergewicht oder gar Kachexie kaum beobachtet werden. Mindestens entwickeln sie sich erst in den letzten Stadien der Erkrankung, wenn es zu einer allgemeinen Herabsetzung der Lebensfunktionen gekommen ist.

Die Erkennung eines hypophysären Myxödems ist bei Vorliegen eines Adenoms der Hypophyse relativ einfach, wenigstens in den fortgeschrittenen Stadien der Krankheit, wenn sich die Sella ballonförmig erweitert hat und Chiasmaläsionen mit Gesichtsfeldausfällen bereits eingetreten sind. Sellaerweiterungen kommen jedoch auch als reines Hirndrucksymptom bei sellafernen Prozessen vor. Auf der anderen Seite kann das chromophobe Adenom sich in einem so frühen Zeitpunkt der Entwicklung befinden, daß es zwar durch Kompression des sezernierenden Vorderlappengewebes endokrine Ausfallserscheinungen veranlaßt, die Sella aber noch nicht erweitert. Der größte Teil dieser Patienten kommt erst zu einem relativ späten Zeitpunkt in die Klinik, und zwar unter dem alarmierenden Eindruck der nun einsetzenden Sehstörungen. Endokrine Ausfallserscheinungen haben unter Umständen schon jahrelang bestanden (Abb. 27).

Zur Differentialdiagnose zwischen primärem und hypophysärem Myxödem ist zu sagen, daß Untergewicht und Kachexie keineswegs zum Krankheitsbild des hypophysären Myxödems gehören, eher besteht eine Neigung zum Fettansatz. Bei den chromophoben Adenomen besteht ein starkes Übergewicht in 27%, ein leichtes Übergewicht sogar in 60% der Fälle. Hautveränderungen wie bei primärem Myxödem kommen beim hypophysären Myxödem zwar vor, sind aber selten. Beim primären Myxödem ist die Haut derb, rauh, verdickt und schilfrig, während sie beim hypophysären Myxödem dünn, zart und oft von einer leicht gelblichen Tönung ist. Bei den chromophoben Adenomen ist eine Runzelung des Gesichtes und der Haut häufig, vor allen Dingen dann, wenn ein ausgesprochener Hypogenitalismus besteht, was beim primären Myxödem nicht in gleichem Maße der Fall ist. Die beim primären Myxödem durch Einlagerung von Mukopolysacchariden so oft entstehende teigige Schwellung der Haut ist beim hypophysären Myxödem äußerst selten. Sie kommt eigentlich nur dann zustande, wenn das Myxödem auch sonst stark ausgesprochen ist, etwa durch eine seit langem bestehende sekundäre Fibrose der Schilddrüse. In diesen Fällen findet sich auch eine Erhöhung des Cholesterins im Blut. Sie ist aber durchaus ungewöhnlich. Meist besteht noch eine mäßige Aktivität der Schilddrüse, die vor den geschilderten Hautveränderungen und vor der Cholesterinerhöhung schützt.

Fällen kann beim primären Myxödem ein Bild entstehen, das einer Addisonschen Krankheit völlig gleicht. *Es kann zu ausgedehnter Pigmentation der Haut*, Adynamie, Hypotension, verminderter Steroidausscheidung und pathologischem Ausfall des Eosinophilentestes kommen. Erst der niedrige Wert des eiweißgebundenen Jods und der Erfolg einer Schilddrüsenbehandlung decken die wahre Ursache auf*. Hinzu kommt, daß auch bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz hypothyreote Züge beobachtet werden können, die durch eine Infiltration des Schilddrüsengewebes mit fibrösem Gewebe und Lymphozyten bedingt sind. Man kann damit rechnen, daß man in einem Drittel aller Fälle von Addisonscher Krankheit entweder bei der klinischen Untersuchung oder im Laboratorium deutliche Anzeichen von Hypothyreose findet. Leichte hypothyreotische Erscheinungen sind fast immer vorhanden. Die Frage, wo der eigentliche Ursprung liegt, kann also oft sehr schwer zu beantworten sein; sie muß aber geklärt werden.

Zwei prinzipielle Unterscheidungen sind zu treffen. Einmal kann es sich um eine Gesamtschädigung des Hypophysenvorderlappens handeln, wobei der Ausfall der thyreotropen Funktion nur einen Teil des Krankheitsbildes darstellt. Die Symptome brauchen sich allerdings nicht alle zur gleichen Zeit zu entwickeln. Die Funktionen der einzelnen glandotropen Hormone können vielmehr nacheinander ausfallen, so daß der Ausfall der thyreotropen Funktion eine Zeitlang unter Umständen das Bild beherrscht. Auf der anderen Seite kennen wir selektive Ausfälle einzelner glandotroper Funktionen, die konstant auch bei langer Beobachtungszeit bestehen bleiben. In diesem Fall handelt es sich tatsächlich um ein isoliertes hypophysäres Myxödem, das progredient sein kann, aber sonst während des gesamten Krankheitsverlaufes seinen Charakter nicht ändert.

Als Ursache des hypophysären Myxödems kommen folgende Krankheitsbilder in Frage:

1. Das Simmonds-Sheehan-Syndrom
   a) Die postpartuale Nekrose
   b) Die Infarzierung infolge septischer oder blander Embolie oder Thrombose
   c) Die Sklerose als Folge von a) und b)
2. Granulomatöse Erkrankungen der Hypophyse (Tuberkulose, Lues)
3. Tumoren und Zysten der Hypophyse und ihrer Umgebung
4. Traumatische Veränderungen der Hypophyse
5. Zustand nach Hypophysektomie
6. Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, Lipoidose)
7. Kompensatorische, kompetitive Ausfälle
8. Idiopathische Partialdefekte

In der Ursachentafel sind 1 und 3 die in diesem Zusammenhang wichtigsten Krankheitsbilder, d. h. das Simmond-Sheehan-Syndrom und die Tumoren und *Zysten der Hypophyse und ihrer Umgebung*.

* Allerdings kann als Regel gelten, daß das hypophysäre Myxödem nicht zur Pigmentation, im Gegenteil gewöhnlich zu einem ausgesprochenen Pigmentmangel, besonders auch an den Mamillen führt. Pigmentierungen im Sinne einer Addisonschen Krankheit kommen im Rahmen einer Hypophysenstörung nur bei isoliertem Ausfall der corticotropen Funktion zustande, da sie an die ungestörte Abgabe des Melanophorenhormons gebunden ist.



Abb 2 c

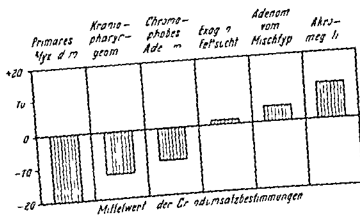


Abb 9

Mittelwerte d r Grundumsatzbestimmungen bei verschiedenen endokrin n Erkrankungen (nach *K Oberd* ss Di partielle Vorderlappen Insuffizi nz 1937 l c)

Die Gesamtschadigung des Vorderlappens außert sich fast immer zuerst in einem Ausfall der Sexualfunktion d h in einer Hypo oder Amenorrhoe und in einem Verlust von Libido und Potenz Die Schilddrusen und Nebennierenrindenfunktio nen fallen gewohnlich spater und oft auch nicht so komplett aus wie die Funktion der Gonaden Der Ausfall der gonadotropen Funktion ist objektiv an einer

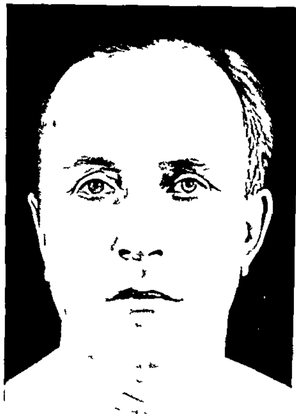


Abb. 27 a



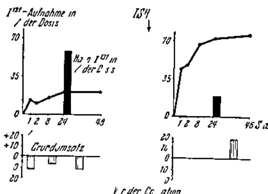
Abb. 27 b

Abb. 27 a bis c

Friedrich S. 45 Jahre (Nr. 22133/55). Mit 38 Jahren erstmals Doppelbilder und Störungen der Sexualfunktion. Müde, langsam, ohne Initiative, schwitzt nicht mehr, leichte Schwindelanfälle. Befund: 169 cm, 62,4 kg. Leichte Anämie von 62% Hb. Fahl gelblich blasse Hautfarbe, zarte trockene weiche, im Gesicht leicht gerunzelte Haut. Spärliche Bartbehaarung, angedeutete Achselbehaarung, schwache feminine Schambehaarung. RR 115/70 mm Hg. Grundumsatz —6,8%. Rö.: ballonförmige Ausweitung der Sella, Eindellung der Keilbeinhöhle, Aufrichtung und Entkalkung der Sattellehne. Retention bei der Wasserbelastung. Im Radiojodtest deutliche Herabsetzung der Radiojodaufnahme bei etwa normalem PBI-Wert. Gesamtkortikoide 5,0 mg/24 Stunden. Operation (Privatdozent Dr. *Kuhlendahl*, neurochirurgische Abteilung). Histologisch: chromophobes Hypophysenadenom. Nach TSH Normalisierung der RJ-Aufnahme.

Der Grundumsatz ist beim hypophysären Myxödem nicht so stark und auch nicht so konstant erniedrigt wie beim primären Myxödem (Abb. 28). Ebensowenig wie mit der Grundumsatzbestimmung kann man mit der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und mit der Radiojodaufnahme die Differentialdiagnose zwischen primärem und hypophysärem Myxödem stellen. Man kann nur generell sagen, daß die Schilddrüsenfunktion auch bei der Untersuchung mit diesen Methoden nicht so stark erniedrigt ist wie beim primären Myxödem.

derjenigen die man bei Gesunden findet In den Grenzbezirken d h bei Euthyreoten mit niedriger Aufnahme und beim hypophysaren Myxodem mit relativ hoher Aufnahme findet man eine deutliche Überschneidung der Ergebnisse Aus diesem Grunde kann man aus einem positiven Ausfall des Versuches keine weitgehenden Schlus e ziehen Der negative Ausfall spricht aber mit großer Sicherheit fur eine primare Schilddrusenerkrankung In ahnlicher Weise laßt sich das Ansteigen des eiweißgebundenen Jods und des Grundumsatzes nach Thyreotropin auswerten auch hier kommt es bei Euthyreoten und bei sekundaren Myxodemen zu einem Anstieg In manchen Fallen entsteht unter der Einwirkung des thyreotropen Hormons eine reversible Hyperplasie der Schilddruse Deshalb ist die Dosis so klein wie moglich zu halten



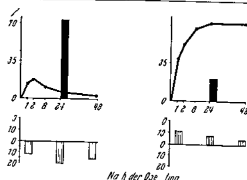


Abb 29

TSH Test bei chromophobem Hypophysenadenom

Zusammenfas end kann man folgendes sagen Das Mitbefallen sein anderer endokriner Drusen laßt an eine hypophysare Genese denken spricht aber nicht unbedingt dafur Verzogertes Wachstum langsame Skelettreifung und langsame Sexualentwicklung kommen beiden Formen der Hypothyreo e im jugendlichen Alter zu Die sonstigen klinischen Zeichen sind bei der sekundaren Hypothyreose insgesamt etwas weniger ausgesprochen weil zumeist noch Reste funktionstuchtigen Vorderlappengewebes vorhanden sind die eine gewisse Aktivitat der Schilddruse gewahrleisten Dem entspricht es daß man mit ganz kleinen Thyroxindosen die zur vollen Substitution nicht ausreichen wesentliche klinische Symptome des primaren Schilddrusenmyxodems zum Verschwinden bringen kann Da noch andere glandotrope Funktionen des Hypophysenvorderlappens ausgefallen sind scheint der Bedarf der Korperzellen an Schilddrusenhormon insgesamt etwas geringer zu sein ein Grund mehr dafur daß die in Wirklichkeit bestehende Hypothyreose nicht so sehr ins Gewicht fallt* Das eiweißgebundene Jod liegt

* *Tonnis* *Muller Oswald* und *Brilmayer* wiesen auf eine andere interessante Tatsache hin Bei Au fall der Hypophyse kann die Rachendachhypophyse die als entwicklungsgeschichtliches Rudiment vorkommt vikariierend einspringen und sich in eine funktionstuchtige Dru e verwandeln

verminderten Ausscheidung von Gonadotropin der Ausfall der Nebennierenrinde an einer verminderten Ausscheidung der 17 Ketosteroide und der Gesamtkortikoide im Urin zu erkennen Auch einen pathologischen Ausfall des Eosinophilentestes kann man für eine hypophysäre Genese der Hypothyreose heranziehen Dabei ist sehr charakteristisch daß die Eosinophilen nach Verabfolgung von Depot ACTH infolge Inaktivitätsatrophie der Nebennierenrinde erst in den zweiten 24 Stunden abfallen jedenfalls nicht sofort wie beim intakten Hypophysen nebennierenrindensystem Infolge eines Myxodems des Nebennierenrinden gewebes erfolgt manchmal überhaupt keine Reaktion auf ACTH Erst nach Verabfolgung von Schilddrüsenhormon über einige Tage stellt sich eine normale Reaktion ein

Außer den Hypophysenadenomen können auch suprasellar sich entwickelnde Tumoren besonders die Kraniopharyngeome ähnliche endokrine Ausfallserscheinungen machen An ein Kraniopharyngeom muß man besonders bei einer Entwicklung im jugendlichen Alter mit entsprechender Wachstumsstörung denken Doch kommt die Reifungsverzögerung des Skelettes in gleicher Weise der primär jugendlichen Hypothyreose zu

Während man beim primären Myxodem keine wesentlichen Abweichungen im Kohlenhydratstoffwechsel findet ist das hypophysäre Myxodem durch Neigung zu niedrigem Nüchternblutzuckerspiegel ausgezeichnet vor allem aber durch einen Blutzuckerabfall auf hypoglykämische Werte bei Insulinbelastung nach *Radoslav* Den Störungen im Wasserhaushalt kommt keine differentialdiagnostische Bedeutung zu In beiden Fällen besteht Neigung zu Wasserretention mit verzögerter Ausscheidung nach Wasserbelastung Anders ist es mit der Anämie Während man bei der primären Schilddrüsenerkrankung in zwei Drittel der Fälle echte Anämien vom hypochromen oder normochromen Typ sieht ist dies bei den sekundären Formen eine Ausnahme Hier findet man zwar eine Pseudoanämie mit dem erwähnten gelblich blassen Aussehen der Haut Eine eigentliche Anämie liegt aber nicht vor

Als wichtigstes Hilfsmittel für die Differentialdiagnose dieser Zustände hat sich der Thyreotropinversuch in Verbindung mit der Radiojodmethode der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods oder des Grundumsatzes herausgestellt Man geht so vor daß man 50 Mikrocurie I^{131} verabreicht und nach 24 Stunden die Aufnahme des Jods in der Schilddrüse feststellt Zwei Wochen später gibt man drei Tage täglich 40 bis 50 E Thyreotropin intramuskulär und wiederholt den Radiojodversuch Die prozentuale Differenz zwischen beiden Bestimmungen ist maßgebend Das Thyreotropin ist nur wirksam wenn die Schilddrüse intakt (s S 144) oder jedenfalls nicht primär erkrankt ist Deshalb bleiben die Werte beim thyreogenen Myxodem und beim Kretinismus sowie beim Myxodem nach Schilddrüsenresektion praktisch unverändert Dagegen kommt es in allen Fällen von sekundärer Hypothyreose zu erheblichen Steigerungen der Jodaufnahme meist um mehr als 30% Auch die Schilddrüsenjodclearance und die Konversionsquote steigen in ähnlicher Weise an Der Effekt ist stets reproduzierbar und in starkem Maße von der Ausgangslage abhängig (Abb 29) Diese Steigerung unterscheidet sich kaum von

Umgekehrt lassen Psychosen mit Antriebslosigkeit und Gefühlsarmut gelegentlich eine Verwechselung mit einem Myxödem zu, zumal auch hier der Grundumsatz erniedrigt sein kann. Die geschilderten Veränderungen an der Haut, der Zunge, dem Herzen einschließlich Elektrokardiogramm sowie die Bestimmung des Cholesterins, des eiweißgebundenen Jods und der Radiojodaufnahme müssen die Situation klären. Ausnahmsweise können die psychischen Veränderungen beim Myxödem bis zu psychotischen Bildern führen, die sich dann auf Schilddrüsenbehandlung bessern oder gar verschwinden.

5. Die Behandlung der Hypothyreose

Die Behandlung des voll ausgebildeten Myxödems läßt die schönsten Erfolge erreichen, die man in der inneren Medizin überhaupt kennt; man kann sie in ihrer Erfolgssicherheit der Behandlung der perniziösen Anämie an die Seite stellen. Der Grund dafür ist darin zu suchen, daß es sich um eine echte Substitution handelt, durch die wir im günstigsten Fall alle Krankheitserscheinungen beseitigen und die Lebenserwartung des Kranken der eines Gesunden angleichen können. Hinzu kommt, daß diese Behandlung denkbar einfach ist und nur selten auf technische Schwierigkeiten stößt. Dies alles ist um so wichtiger, als wir eine Prophylaxe der primären Hypothyreose nicht kennen, wenn wir von der Jodprophylaxe des hypothyreoten Kretinismus absehen.

Das Ziel der Behandlung wird immer sein, die krankhaften Erscheinungen möglichst völlig zu beseitigen, und zwar mit einem Minimum von Schilddrüsenhormon. Dies ist wichtig, weil Überdosierungen einerseits zu thyreotoxischen Zeichen, andererseits aber auch zu relativen Hypoxien mit Stenokardien und zerebralen Anfällen führen können, die nicht nur dem Kranken schaden, sondern ihn auch von der weiteren Behandlung, die er ja sein Leben lang durchführen muß, abhalten. Zuerst ist ein vorsichtiger Ausgleich anzustreben, sodann ist die Erhaltungsdosis festzusetzen. Auf der anderen Seite muß aber auch betont werden, daß eine suboptimale Dosierung nicht erwünscht ist. Dabei bleiben unter Umständen leichte psychische Veränderungen zurück, die dem Patienten selbst die kritische Beurteilung seines Zustandes erschweren. Daher die Bedeutung der Laboratoriumskontrolle, besonders der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods.

Die Auswirkung der Behandlung tritt fast immer prompt und augenfällig ein. Für die Angehörigen ist sie oft überraschender als für den Kranken selbst, der in seiner Lethargie nicht alle Krankheitszeichen in ihrer vollen Bedeutung erlebte. Im Laufe von 1 bis 2 Wochen heben sich die darniederliegenden Lebensfunktionen. Die allgemeine Schwäche und Verlangsamung weicht, das Interesse an der Umgebung erwacht. Pulsfrequenz und Temperatur steigen an. Die Sprache wird lebhafter. Sehr auffällig ist die Ausschwemmung der Ödeme, vor allem der Lidödeme. Die Gedunsenheit des Gesichtes schwindet, so daß der Gesichtsausdruck ein völlig anderer wird. Man kann auch bei Ödembildungen aus anderen Ursachen mit Schilddrüsenhormon manchmal gute Diuresen erzielen, niemals sind sie aber so stark wie in der ersten Woche der Behandlung eines Myxödems, das zu Wasserretention geführt hatte. Dabei kommt es auch zu einer auffälligen

beim sekundären Myxödem etwas höher. Auch sind Lethargie und Kälteempfindlichkeit nicht so ausgesprochen. Die Veränderungen der Haut sind charakteristisch. Entscheidend ist die Reaktion auf Thyreotropin.

4. Die Differentialdiagnose der Hypothyreose

Zieht man die voll ausgebildeten Formen der primären Hypothyreose in Betracht, so ist die Krankheit kaum zu übersehen und meist schon nach dem äußeren Aspekt zu erkennen. Grundumsatzbestimmung und Laboratoriumsuntersuchungen bestätigen hier nur die Diagnose. Die Differentialdiagnose des hypophysären Myxödems wurde bereits ausführlich besprochen. Schwierigkeiten bereiten die inkompletten Krankheitsbilder, bei denen die Patienten nur über mangelnde Initiative, Arbeitsunlust, Apathie, leichte allgemeine Schwäche, vielleicht auch über Kälteempfindlichkeit, Verstopfung und Haarverlust klagen. Hier muß die Bestimmung des Grundumsatzes und des Serumcholesterins Klärung bringen. Entscheidend kann die Feststellung des eiweißgebundenen Jods und der Jodaufnahme in der Schilddrüse mittels der Isotopenmethode sein. Stehen diese Methoden aber nicht zur Verfügung, so bleibt stets der therapeutische Versuch mit kleinen Dosen getrockneter Schilddrüse und — zur völligen Klarstellung der Situation — der nachfolgende Entziehungsversuch. Die Substitution bringt hier schnelle und eindeutige Besserung, der Entzug das Wiederauftreten der alten Symptome.

Große Schwierigkeiten bereitet die Abgrenzung von *Stoffwechselerniedrigungen extrathyreoidaler Herkunft*. Sie sind aber einem besonderen Abschnitt vorbehalten (S. 240).

Eine gewisse oberflächliche Ähnlichkeit mit einem Myxödem hat der *nephrotische Symptomenkomplex* (Lipoidnephrose, Pseudonephrose im Verlauf einer chronischen Nephritis). Die ähnliche Anordnung der Ödeme, die Blässe der Haut, der manchmal erniedrigte Grundumsatz, die erhöhten Cholesterinwerte können zunächst zu Verwechselungen führen. Die Schwierigkeiten können ernsthafte Formen annehmen, wenn man feststellt, daß außer dem Grundumsatz auch die Werte für das eiweißgebundene Jod niedrig sind, während der Jodsog der Schilddrüse im Radiojodtest allerdings normal ist (s. S. 242). Indessen vermißt man beim Myxödem neben der Einschränkung der Nierenfunktion die Ausscheidung krankhafter Elemente im Urin, die stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, den herabgesetzten Serumeiweißspiegel mit besonderer Erniedrigung der Albumine und Erhöhung der Alpha- und Betaglobulinfraktion, das verkürzte Weltmannkoagulationsband, die massive Eiweißausscheidung. Die Verabfolgung von Thyreoidin führt zwar auch beim nephrotischen Symptomenkomplex zu einer Diurese und zu einer Verminderung der Ödeme. Der Effekt kann aber nicht mit dem Wasserverlust beim Myxödem verglichen werden.

Auch bei Vorliegen einer *perniziösen Anämie* kann man manchmal an ein Myxödem denken. Blässe, leichte Gedunsenheit des Gesichtes sind beiden Krankheiten gemein. Aber schon das psychische Verhalten des Kranken ist ein ganz anderes. Die Blutuntersuchung entscheidet die Diagnose.

scheiden. Dabei ist 1 mg Thyroxin intravenös injiziert in seiner Wirkung gleichwertig mit 0,29 g getrockneter Schilddrüse. Nach neueren Untersuchungen ist das Natrium-l-Thyroxin auch oral bei Myxödem und Kretinismus voll wirksam, und zwar beträgt die höchste Dosis bei totaler Schilddrüsenresektion 0,4 mg pro Tag. Es wird zu $^2/_3$ resorbiert (*Salter* und *Rosenblum*, *Starr* und *Liebhold-Schueck*).

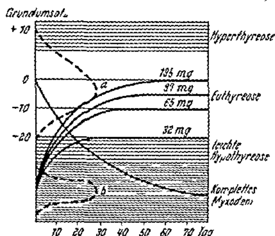


Abb. 30

Abb. 30. Beziehung zwischen Grundumsatz, klinischen Symptomen und Dosierung von getrockneter Schilddrüse beim Myxödem. Die von links nach rechts abfallende Kurve gibt die Grundumsatzwerte an, die gemessen werden, wenn das Hormon bei einem voll substituierten Myxödem entzogen oder die Schilddrüse bei einem Normalen exstirpiert wird. Die Kurve a gibt die Häufigkeit der Grundumsatzwerte für normale, die Kurve b für myxödematose Personen an. [*Means* und *Lerman*, Arch. Int. Med. 55, 1 (1935).]

Bei der Dosierung des Schilddrüsenhormons bei der Hypothyreose geht man vom Bedarf und der Eigenproduktion des menschlichen Organismus aus. Die besten Rückschlüsse kann man aus Erfahrungen am schilddrüsenlosen Menschen ziehen. Hier liegen eine Reihe von Beobachtungen über die Erhaltungsdosis vor. *Plummer* nahm ursprünglich an, daß der tägliche Thyroxinbedarf des Erwachsenen zwischen 0,5 und 1,0 mg liege, was einer Thyroxinjodmenge von 0,3 bis 0,6 mg entspricht. Später bezeichneten *Plummer* und *Boothby* eine Menge von 0,3 bis 0,6 mg (mit einer Jodmenge von 0,2 bis 0,4 mg) als zutreffend. Auf Grund seiner ausgedehnten Erfahrungen hält *Means* im Durchschnitt eine Menge von 0,1 g getrockneter Schilddrüse für ausreichend, um bei einem maximal ausgeprägten Myxödem die klinischen Erscheinungen zu kompensieren. Dies würde einer Jodmenge von 0,2 mg entsprechen, kommt also den von *Plummer* und *Boothby* angegebenen Werten nahe. Aufschlußreich sind auch die Erfahrungen nach kompletter Schilddrüsenresektion wegen maligner Struma, Angina pectoris oder Herzinsuffizienz. Hier ergaben sich Dosen vom 0,35 mg Thyroxin (= etwa 0,1 g getrockneter Schilddrüsensubstanz), um die klinischen Krankheitszeichen einigermaßen hintanzuhalten. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß es sich um Minimalwerte handelt, denn das Ziel der Behandlung ist es ja, eine Hypothyreose mäßigen Grades bestehen zu lassen. Lehrreich sind auch die Erfahrungen von *Means* an 50 Fällen von Myxödem hinsichtlich der Einwirkung auf den Grundumsatz. Mit einer täglichen Menge von 30 mg getrockneter Schilddrüse (USP) wurde der Grundumsatz auf ein Niveau von −20% gehoben, mit 60 mg auf −10%, mit 100 mg auf −5%. Verabfolgte er täglich 200 mg, so war der Grundumsatz ausgeglichen. Diese Beobachtungen sind in der Abb. 30 zusammen-

Verkleinerung des vorher dilatierten Herzens, ohne daß Digitalis angewendet wird. Gleichzeitig steigt auch die Wasserabgabe durch die Haut an, sowohl durch Perspiratio insensibilis wie durch Schweißbildung. Die Haut verliert ihre Trockenheit und Blässe und wird feuchter und wärmer. Das Schwinden der übergroßen Empfindlichkeit gegenüber Kälteeinwirkung wird als besonders wohltuend *empfunden und oft als erste subjektive Besserung* angegeben. Nachdem in den ersten 8 bis 10 Tagen das Gewicht durch Wasserverlust abnahm, kommt es danach unter Besserung des Appetits zu einem realen Substanzansatz mit langsamem Ansteigen des Körpergewichtes. Es stellen sich wieder normale Stuhlentleerungen ein, während jahrelang Verstopfung bestanden hat. *Durchfälle sind als erste* Zeichen einer Überdosierung zu werten. Etwas langsamer bilden sich die Hautveränderungen zurück. Hier kann es Wochen, selbst Monate dauern, bis die rauhe trockene Haut des Hypothyreotikers einer weichen und zarten Haut Platz macht. Manchmal geht der Wechsel unter Abschilferung und Schuppung vor sich. Auch das Haarkleid (Kopf, Bart, Axillar- und Genitalbehaarung, Augenbrauen) regeneriert sich zögernder. Nach einigen Wochen aber wird es dichter und feiner. Ebenso gleicht sich die Anämie gewöhnlich erst im Laufe einiger Monate aus. Schlechter steht es mit dem Erfolg der Behandlung, wenn es zu echten geistigen *Defekten, besonders in der Kindheit, gekommen ist. Die Funktionen des zentralen* Nervensystems regenerieren nur in bescheidenem Umfang. Die Erfolge sind um so besser, je eher die Behandlung einsetzt. Dagegen werden Wachstum und Knochenreifung bei Kindern vorzüglich, wenn auch langsam, beeinflußt, besonders im Beginn der Behandlung. Längenwachstum um 5 bis 8 cm in einem halben Jahr sind keine Seltenheit. Meist entspricht in einigen Jahren das Knochenalter dem aktuellen Alter des Kindes. Vorzeitige Reifungen kommen vor, sie müssen an Überdosierung denken lassen.

Bei der Therapie mit Schilddrüsenhormon muß man zwei Umstände berück*sichtigen. Einmal die Latenz der Wirkung. Intravenös verabfolgtes* Thyroxin entfaltet seine Wirkung erst nach Ablauf von 18 Stunden, während man bei oraler Verabfolgung von Schilddrüsensubstanz erst nach 24 bis 48 Stunden die erste Wirkung beobachtet. Zweitens kommt es, was mit der Latenz in Zusammenhang steht, zu einer Kumulation. Der letzte Punkt ist bei der Wahl der Erhaltungsdosis zu berücksichtigen. (Über schnelleren Wirkungseintritt bei Verwendung von Trijodthyronin s. S. 77.)

Da das Thyroxin in Gewichtseinheiten dosiert wird, scheint seine Verabfolgung zunächst den Vorzug größerer Genauigkeit zu haben. Dem steht aber gegenüber, daß es schwerer wasserlöslich ist und deshalb im Magen-Darm-Kanal ungleichmäßig resorbiert wird. Um die im Körper zur Wirkung kommende Menge genau zu kennen, mußte man es intravenös injizieren, was auch jetzt noch vielfach geschieht. Da es aber mindestens zu Beginn der Behandlung erwünscht ist, die Tagesdosis auf zwei bis drei Einzeldosen zu verteilen, ist diese Art der Therapie nur schwer durchzuführen. *Auf der anderen Seite ist die getrocknete Schilddrüse* oral vorzüglich wirksam, gut verträglich und zudem billiger. Sie ist bequem auf mehrere Einzelgaben zu verteilen, so daß alles für diese Form der Therapie spricht. Die Frage ist somit zugunsten der getrockneten Schilddrüse zu ent

in gemäßigter Zone leben. Klima und Höhenlage scheinen beim Menschen keinen erkennbaren Einfluß auszuüben.

Man kann angesichts der kumulativen Wirkung auch intermittierend behandeln. *Marx* empfiehlt, bei Frauen je eine Woche nach der Menses täglich 0,2 g zu verabfolgen. Da es sich aber um eine Behandlung handelt, die in den meisten Fällen für den Rest des Lebens durchgeführt werden muß und andererseits bei langdauernder intermittierender Behandlung bekanntlich Ungenauigkeiten aufzutreten pflegen, ist es besser, die Kranken zu einer fortlaufenden Behandlung anzuhalten.

Die Wirkung des Schilddrüsenhormons ist intensiver und die Darreichung rationeller, wenn man die Tagesmenge auf mehrere Einzeldosen verteilt. In dieser Weise verfährt man während der Einstellungszeit. Die Erhaltungsdosis verabfolgt man in einer Gabe, am besten morgens, da es bei abendlicher Verabreichung doch manchmal zu Schlafstörungen in der folgenden Nacht kommt. Auf Standardisierung und Deklarierung des verwendeten Schilddrüsenpräparates ist zu achten. Nur genau eingestellte Präparate sollten gegeben werden. Desgleichen ist ein Wechsel des Präparates, der zu Ungenauigkeiten in der Dosierung und gegebenenfalls zu einem Abgleiten in einen erneuten hypothyreoten Zustand führt, zu vermeiden.

Bei der Behandlung von Kindern ist größere Vorsicht geboten. Am besten richtet man sich nach der Körperoberfläche, die man nach einem Nomogramm berechnet, und verabfolgt als Erhaltungsdosis nach *Talbot* ungefähr 60 bis 90 mg getrockneter Schilddrüse pro qm, unabhängig von Alter und Größe. Eine plötzliche Hebung des Stoffwechselniveaus ist zu vermeiden, da es bei Kindern besonders leicht zu übermäßiger Entwässerung, Durchfällen und auch zu Erregungszuständen mit Krämpfen kommt. Deshalb ist mit einem Viertel der Erhaltungsdosis zu beginnen. Nach zwei Wochen steigt man auf die Hälfte, nach zwei weiteren Wochen auf Dreiviertel der Volldosis an, so daß man nach Ablauf von sechs Wochen die endgültige errechnete Erhaltungsdosis erreicht, die aber auch dann noch den individuellen Bedürfnissen angepaßt werden muß. Die Erfolge bei der Behandlung des kindlichen Myxödems sind nicht weniger eindrucksvoll als bei Erwachsenen. Hinsichtlich vorhandener Intelligenzdefekte muß man die Prognose jedoch vorsichtig stellen, besonders wenn das Myxödem früh aufgetreten ist oder wenn es sich um eine angeborene Athyreose handelt. Hier wird nur eine beschränkte Besserung zu erwarten sein. Die Wachstumsbeschleunigung setzt zunächst sehr schnell ein. Bei idealer Substitution wächst das Kind in den ersten sechs Monaten schneller als ein gesundes Kind. Innerhalb von zwei Jahren wird dann die normale Wachstumsrate erreicht. Die Wachstumsbeschleunigung ist um so größer, je niedriger das Lebensalter ist, in dem die Therapie einsetzt (Abb. 31). Durch die Erhöhung der Dosis kann man aber weder eine weitere Beschleunigung des Wachstums noch ein Hinauswachsen über das normale Niveau erreichen. Von einer zusätzlichen Gabe von Wachstumshormon, das in Deutschland bislang schwer erhältlich ist und im 10. bis 16. Lebensjahr verabfolgt werden soll, wurden gute Erfolge berichtet. Vom 16. Lebensjahr ab können beim männlichen Geschlecht auch Androgene gegeben werden.

gestellt. Nun ist zwar ein kompletter klinischer Ausgleich erwünscht, der Grundumsatz braucht aber dazu nicht bis zum völlig normalen Niveau gehoben zu werden. Keinesfalls soll er in die thyreotoxische Zone eintreten. Dazu bedarf es höherer Dosen. *Goldsmith* und *Stanbury* untersuchten 11 Patienten mit Myxödem (4 Fälle von spontanem und 7 Fälle von postoperativem Myxödem). 8 von ihnen brauchten 0,5 g Schilddrüsensubstanz täglich, um bis an die Grenze der Toxizität zu gelangen. Dabei stieg der Grundumsatz auf +10% an. Die übrigen 3 Fälle kamen mit 0,3 g ins Gleichgewicht, ohne Anzeichen von Überdosierung aufzuweisen. Versucht man bei euthyreoten Menschen den Grundumsatz zu heben, so braucht man gleichfalls höhere Dosen. *Farquharson* und Mitarbeiter gaben 0,5 mg Schilddrüsensubstanz täglich; sie kamen dabei in die toxische Zone und erreichten einen Grundumsatz von etwa +13%. Dabei stieg das eiweißgebundene Jod im Serum auf 10,2 γ% an.

Es empfiehlt sich nicht, die Behandlung mit allzu großen Dosen zu beginnen. Muskelschmerzen, durch plötzlichen Wasserverlust stenokardische Beschwerden, zerebrale Anfälle und Durchfälle können dabei auftreten. Man verabfolgt etwa 1 Woche lang täglich 50 mg Glandula thyreoidea siccata, steigert dann auf 80 mg täglich und sucht in der dritten oder vierten Woche unter Grundumsatzkontrolle die Erhaltungsdosis festzustellen. Die Höhe der Erhaltungsdosis wird man für jeden Kranken einzeln erproben müssen. Man geht also ähnlich wie bei der Einstellung eines Diabetes mellitus mit Insulin vor, nur differieren die notwendigen Mengen von Mensch zu Mensch bei weitem nicht so wie beim Insulin. Auch die Erhaltungsdosen schwanken in engen Grenzen. Deshalb ist es beim Erwachsenen auch nicht nötig, sie nach dem Körpergewicht zu variieren. Im allgemeinen liegen sie zwischen 50 und 150 mg, meist bei 100 mg getrockneter Schilddrüse oder etwa 0,3 mg Thyroxin. Nur in den seltensten Fällen wird man 200 mg benötigen oder gar überschreiten. Die Einstellung eines Myxödemkranken demonstriert sehr gut die Bedeutung der *Wilder*schen Regel. Die Abhängigkeit von der Ausgangslage: Je stärker das Myxödem ausgebildet und je tiefer der Grundumsatz abgesunken ist, um so größer ist der Effekt der Substitution, ein Umstand, der bei Beginn der Behandlung zu berücksichtigen ist. Die stärkere Wirkung des Schilddrüsenhormons beim Myxödem gegenüber dem Gesunden wurde schon erwähnt. Der Effekt einer Einzelgabe hält auch etwa drei- bis viermal so lange an. Besondere Vorsicht ist bei Vorliegen von Koronarsklerose und Stenokardien angezeigt. Einzelheiten, die im Hinblick auf Herz und Kreislauf zu beachten sind, siehe Seite 257.

Über den Einfluß von Temperatur und Klima auf die Schilddrüsenfunktion wurde auf S. 48 berichtet. Es ist auch schon öfter behauptet worden, daß der Erhaltungsbedarf im Winter etwas höher sei als im Sommer. Wir haben uns bei klinischer Prüfung nicht davon überzeugen können. Schlüssige Beweise am Menschen liegen auch wohl nicht vor. So fanden *Gottschalk* und *Riggs* keine Unterschiede des eiweißgebundenen Jods oder des Grundumsatzes bei 7 Euthyreoten während und nach einem Aufenthalt von einigen Monaten im nördlichen Kanada. Nach *Heinbecker* ist der Grundumsatz von Eskimos, die mit einer gemischten Kost leben, genau so hoch wie der Grundumsatz von Personen, die bei ähnlicher Kost

entsprechend auch bei allen Hypothyreosen deutlich erniedrigt Bei der Substitution hat man sich dementsprechend nach der Hohe des BEI zu richten

Der Wert der Cholesterinbestimmung im Serum wurde bereits erortert Findet man bei einer Hypothyreose erhohte Cholesterinwerte so kann man mit Wahrscheinlichkeit damit rechnen daß sie bei der Substitutionstherapie auf normale Werte abfallen Insofern spielt diese Bestimmung fur die Einstellung mit Schilddrusenhormon und fur die Prognose eine Rolle Bei der Dauereinstellung ist ein Wert zwischen 180 und 200 mg% anzustreben

Der Radiojodtest hat fur die Beurteilung des Substitutionseffektes keine Bedeutung da die Speicherfahigkeit der Schilddruse nicht wiederhergestellt wird

Sehr eindrucksvoll ist der Effekt des Hormonentzuges den man gelegentlich aus diagnostischen Grunden vornehmen muß gewohnlich dann wenn ein seit langerer Zeit substituierter Kranker bei dem Charakter und Schweregrad der Hypothyreose nicht eindeutig festliegen in die Behandlung kommt Bei solchen Patienten laßt sich ohne den Entziehungsversuch unter Umstanden gar nicht feststellen ob eine Hypothyreose vorliegt Auch die Jodidphase des Radiojodversuches ergibt keine eindeutigen Werte da die Jodspeicherung der Schilddruse durch die langanhaltende Hormonverabfolgung sehr wohl gedruckt sein kann Laßt man das Schilddrusenhormon abrupt weg so entwickeln sich im Laufe von sechs bis acht Wochen die wesentlichen Merkmale der Krankheit Dabei treten Apathie Trockenheit der Haut Anorexie Kalteuberempfindlichkeit und Gewichtszunahme mit Wasserretention besonders in Erscheinung Absinken des Grundumsatzes und des eiweißgebundenen Jods im Serum sowie Ansteigen des Cholesterinwertes lassen jetzt die Diagnose mit Sicherheit stellen Damit ist die Indikation zur Weiterbehandlung mit Schilddrusenpraparaten gegeben Im anderen Falle hat es sich nicht um eine Hypothyreose gehandelt so daß eine Behandlung mit Schilddrusenhormon zwecklos ist oder zumindest nicht den eindrucksvollen Erfolg wie beim genuinen Myxodem verspricht

Unerwunschte Nebenwirkungen Die meisten im Anfang der Behandlung auftretenden unerwunschten Nebenerscheinungen beruhen auf einer zu hohen Dosierung des Hormons Alle Lebensfunktionen besonders auch der Sauerstoffbedarf des Gewebes werden plotzlich auf ein hohes Niveau gehoben Damit kann es zu einem Mißverhaltnis zwischen Bedarf und Zufuhr kommen wodurch hypoxamische Muskelschmerzen in den Extremitaten und Stenokardien am Herzen ausgelost werden Die histologischen Veranderungen am Herzen gehen viel langsamer zuruck als der Sauerstoffverbrauch des Gewebes unter der Therapie ansteigt Auch ein zu plotzlicher Wasserverlust mag bei Auftreten von Wadenschmerzen eine Rolle spielen Ernster sind generalisierte epileptiforme Anfalle zu bewerten die auf relativen Hypoxien des Gehirns beruhen (Abb 32) Hier wie bei den Muskelschmerzen kann eine zu schnelle Entwasserung von Bedeutung sein Als Regel muß gelten daß man zu hoheren Dosen greifen kann wenn die Hypothyreose relativ leicht ist und noch nicht lange besteht Je langer der Beginn zuruckliegt und je schwerer das Gesamtbild ist um so vorsichtiger sollte man vorgehen In diesem

Kontrolle der Wirkung Wie erwahnt sind die Veranderungen im klinischen Bild bei der Substitution so deutlich daß man die Wirksamkeit leicht abschatzen kann Je mehr sich aber der äußere Aspekt dem des Normalen nähert um so *schwieriger ist der weitere Effekt zu beurteilen* so daß man Laboratoriumsmethoden zu Hilfe nehmen muß in erster Linie die **Grundumsatzbestimmung** die hier oft gute Dienste tut Auf die nicht geringen Fehlermoglichkeiten wurde schon hingewiesen Bei der Dauerstellung mussen wir Wert darauf legen daß der Grundumsatz ±0% des Sollwertes nicht wesentlich ubersteigt

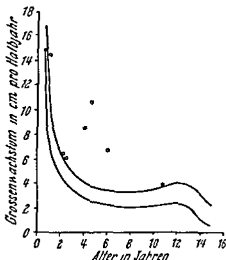


Abb 31

Abb 31 Wachstum hypothyreoter Kinder wahrend der ersten 6 Monate der Therapie mit Schilddrusensubstanz im Verhältnis zum Alter in dem die Behandlung einsetzte Die beiden durchgezogenen Linien geben ungefähr die obere und untere Grenze des Wachstums fur normale Kinder zu verschiedenen Lebenszeiten an Leerer Kreis Beginn der Behandlung vor dem zweiten Lebensjahr Ausgefullter Kreis Beginn der Behandlung nach dem zweiten Lebensjahr Ordinate Wachstumszuwachs in Zentimetern je 6 Monate

(Nach *Talbot H B* Functional Endocrinology Cambridge/Mass 1952 S 26)

Von großter Bedeutung fur die Beurteilung der Behandlung ist die Bestimmung des **eiweißgebundenen Jods** *Wie schon mitgeteilt spiegelt sie anders* als der Gesamtjodgehalt des Serums die Hohe des Hormonjods im Blut Der Grundumsatzbestimmung mit ihren vielen Tauschungsmoglichkeiten ist die Methode entschieden uberlegen zeigt auch eine bessere Parallelitat zum klinischen Bild *und eignet sich deshalb besonders gut zur Einstellung auf die Erhaltungsdosis* Dabei ist ein Endwert von 6 γ% erwunscht Vergleicht man im Laufe der Dauereinstellung Grundumsatz eiweißgebundenes Jod und klinisches Bild so stellt sich oft heraus daß Grundumsatz und klinisches Bild befriedigen wahrend das *eiweißgebundene Jod eine noch suboptimale Einstellung anzeigt Daher der große* Wert der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods!

Obwohl es richtig ist daß in jedem Fall von Hypothyreose dem Korpergewebe zu wenig Schilddrusenhormon angeboten wird wurde bereits auf Falle von echter Hypothyreose hingewiesen bei denen der PBI Spiegel im Serum nicht erniedrigt ist Dies findet man immer dann wenn eine Storung der Jodverwertung in der Schilddruse vorliegt so daß eine Reihe von jodierten organischen Verbindungen im Blut anzutreffen sind die die Wirkung der Schilddrusenhormone vermissen lassen den Gesamt PBI Wert im Serum aber erhohen In solchen Fallen ist es nötig neben dem PBI auch das BEI zu bestimmen weil dies dem eigentlichen Wert der Schilddrusenhormone entspricht Der BEI Wert ist dem

der Klinik stehen uns heute genugend sichere diagnostische Methoden in Gestalt von Grundumsatzbestimmung der Bestimmung des eiweißgebundenen Jods und des Radiojodtestes zur Verfugung so daß kaum Zweifel auftauchen werden Fur die Beurteilung außerhalb der Klinik wird der diagnostische Substitutionsversuch immer seine Bedeutung bewahren

Zu den Versagern in diesem Sinne kann man auch die Ruckfalle durch Unterbrechung der Therapie rechnen die auf der Uneinsichtigkeit des Kranken beruhen Wie bei der Insulinbehandlung des Diabetes ist man auf die Mitarbeit des Kranken wenn auch nicht in gleichem Maße angewiesen Es gibt Myxodemkranke die viele Ruckfalle wahrend ihres Lebens aufzuweisen haben deren Stoffwechsellage sich aber immer in gleicher Weise von neuem einstellen laßt Ein Nachlassen der Wirkung ist bei langdauernder Behandlung oder im Verlauf mehrerer Behandlungsperioden nicht bekannt Man beobachtet dies wohl beim Thyreotropin einem Eiweißhormon und fuhrt es mit *Collip* auf die Entstehung von Antikorpern zuruck Die Klinik der Hypothyreose spricht aber in keiner Weise dafur daß der Korper Antikorper gegen das Schilddrusenhormon selbst produziert Daß Ruckfalle auch durch Unterdosierung infolge Wechsels des Praparates bedingt sein konnen wurde schon erwahnt Auf der anderen Seite muß aber doch gesagt werden daß manche Symptome sich unter Umstanden nur langsam oder auch unvollkommen zuruckbilden Dies gilt besonders fur die Anamie und fur die kardialen Erscheinungen Vasomotorische Storungen und mangelnde Resistenz gegenuber Infektionskrankheiten konnen auch bei sonst befriedigendem Erfolg bestehen bleiben

Behandlung mit Trijodthyronin Im Jahre 1951 ist von *Groß* und *Pitt Rivers* eine neue wirksame Schilddrusensubstanz synthetisiert worden die sowohl im Plasma wie auch in der Schilddruse nachgewiesen werden kann (s S 76) Es handelt sich um das 3 5 3 1 Trijodthyronin eine Substanz die in ihrer physiologischen Wirksamkeit qualitativ mit dem 1 Thyroxin identisch zu sein scheint Es ergeben sich jedoch sehr wesentliche quantitative Unterschiede da es sehr schnell und in uberraschend kleinen Dosen wenn auch fluchtiger als das Thyroxin wirkt Seine Wirkung erstreckt sich sowohl auf die Steigerung des Sauerstoff Verbrauches wobei es — wie beim Thyroxin — zu einer Entkoppelung zu kommen scheint wie auch auf die Beeinflussung des Fett und Lipoidstoffwechsels In der Hypophyse wird es im Hinterlappen und nur in geringem Maße im Vorderlappen wiedergefunden Der Bremseffekt auf die Vorderlappentatigkeit ist vier bis funfmal starker als der des Thyroxins wenn auch von kurzerer Dauer Man kann es oral verabfolgen da es im Magen Darm Kanal gut resorbiert wird Zahlreiche Untersucher finden eine klinische Besserung bei der Behandlung des Myxodems bereits nach zwei bis drei Tagen wahrend eine volle Restitution schon nach 10 bis 14 Tagen erreicht wurde (*Rawson* es *Zondek* es *Lerman*)

Die klinische Besserung der Hypothyreose und das Schwinden der psychischen Erscheinungen treten genau so uberzeugend und dramatisch ein wie bei der Gabe von Thyroxin und getrockneter Schilddrusensubstanz nur eben viel schneller Sehr eindrucksvoll ist die Normalisierung der elektrokardiographischen Storungen nach 6 bis 10 Einzelgaben wahrend wir sonst gewohnt sind diese Veranderungen

Falle gehören die Kranken in die Klinik. Man sollte dann die Substitution so langsam vornehmen, daß der euthyreote Zustand erst *nach sieben bis acht Wochen* erreicht wird, wobei man mit einer Tagesdosis von 30 bis 60 mg beginnt. Das gleiche gilt von Patienten in höherem Alter. Bei der Niereninsuffizienz ist be-

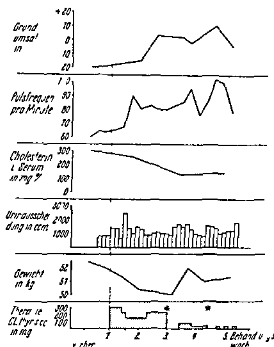


Abb. 32

Abb. 32. Anni H., 19 Jahre (5046/56). Vor einem Jahr wegen Erstickungsanfällen Exstirpation einer Zungenstruma, in der das gesamte aktive Schilddrüsengewebe vorlag. Postoperative Entwicklung eines Myxödems mit Stillstand der körperlichen und geistigen Entwicklung. — Befund: 154 cm, 52,4 kg. Hypotonie. Hypochrome Anämie. Teigige blaurote Schwellung der kalten Extremitäten. Trophische Störungen der Fingernägel. Psychisch: Verlangsamung, *Abstumpfung, Antriebsarmut, Kontaktschwäche.* — Typische Änderungen im EKG. Radiojodtest: Jodaufnahme nach 8 Stunden 6%, nach 24 Stunden 9%, nach 48 Stunden 10%, nach 72 Stunden 9% der Dosis. Urinausscheidung in 24 Stunden 80% der Dosis. PBI 2,7γ%. — Vollkommene Rückbildung der myxödematösen Veränderungen unter der Substitutionstherapie mit Thyreoidin. An den bezeichneten Tagen (*) kam es infolge einer Überdosierung zu zerebralen Krampfanfällen. Elektroenzephalographisch Krampfstromabläufe, die nach Reduzierung der Thyreoidingaben nicht mehr nachweisbar waren.

sondere Vorsicht am Platze. *In Fällen von voll ausgebildetem Myxödem wird* Digitalis meist schlecht vertragen. Man gibt es nur bei Vorliegen einer besonderen Indikation (s. S. 258). Gefährlich sind Morphingaben. Sie können schon in niedriger Dosierung zu Bewußtlosigkeit und Tod führen. Am besten werden sie ganz vermieden. Liegt eine Kombination von primärem Myxödem und Nebenniereninsuffizienz vor, so müssen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie beim sekundären Myxödem infolge Vorderlappeninsuffizienz beachtet werden (s. S. 280). Auch *kann es — was zwar ungewöhnlich ist — zur akuten Addisonkrise kommen*, so daß zunächst eine Behandlung mit Cortison und dann erst eine vorsichtige Schilddrüsensubstitution durchgeführt werden soll.

Führt man die Substitution in der beschriebenen Weise durch, so versagt die Therapie nur in den allerseltensten Fällen. Wie schon ausgeführt, kann man aus dem Erfolg geradezu darauf schließen, daß eine echte Hypothyreose vorgelegen hat. Je geringer die hypothyreote Komponente in Grenzfällen ist und je mehr die nichtthyreogene *Stoffwechselerniedrigung im Vordergrund steht, um so geringer* ist der Erfolg der Therapie. Darauf gründet sich der therapeutische Versuch. In

daß sowohl Thyroxin wie auch Trijodthyronin in der Schilddruse produziert und als Hormongemisch ins Blut abgegeben werden Hier liegt wahrscheinlich ein Gemisch von l Thyroxin und zwei verschiedenen l Trijodthyroninen vor

Kontrolliert man wahrend einer Therapie mit Trijodthyronin den Spiegel des eiweißgebundenen Jods so ergeben sich niedrigere Werte als bei einer Therapie mit getrockneter Schilddruse obwohl in beiden Fallen das klinische Bild auf Euthyreose schließen laßt Dieser Umstand ist angesichts der Bedeutung des eiweißgebundenen Jods fur die Beurteilung des Therapieerfolges zu beachten Vermutlich hangt er damit zusammen daß das Trijodthyronin die Blutbahn schneller verlaßt Auf der anderen Seite ergibt eine Therapie mit Thyroxin eher zu hohe Werte

6 Die Behandlung der hypophysar bedingten Hypothyreose

Liegt primar eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vor und hat sich der Thyreotropinversuch als positiv erwiesen so kann man in jedem Fall eine Behandlung mit thyreotropem Hormon versuchen Man injiziert wochentlich 2 bis 3 mal 500 Meerschweincheneinheiten als Pretiron fuhrt die Behandlung aber nicht langer als drei Wochen durch Diese Therapie befriedigt jedoch fast nie da die anfanglich gute Wirkung nach kurzer Zeit infolge Bildung von Antikorpern nachlaßt Zudem kann sich leicht eine allerdings reversible Hyperplasie der Schilddruse einstellen die sich durch Druckgefuhl am Halse und Schluckbeschwerden subjektiv bemerkbar macht Besondere Vorsicht ist geboten wenn schon eine Struma besonders eine substernale vorliegt Aus allen diesen Grunden ist es notwendig mehrwochige Pausen in die Behandlung einzuschieben

Auf der anderen Seite ist die Verabfolgung von Schilddrusenhormon zwar ratsam aber nicht ohne Gefahren Eine ungunstige oft sogar deletare Wirkung ist immer dann zu befurchten wenn gleichzeitig eine ausgesprochene Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt Die letztere kann sich dabei sehr erheblich verschlimmern so daß es zu allgemeiner Schwache Anorexie Koronarinsuffizienz und schwerem peripheren Gefaßversagen kommt eine eigentumliche Erscheinung da das Schilddrusenhormon beim thyreogenen Myxodem ja sehr wirksam ist Zur Erklarung sind zwei Umstande anzufuhren Einmal konnen unter dem Einfluß des Schilddrusenhormons Natrium und Wasserverluste auftreten was die Ausbildung einer Krise begunstigt Der zweite Grund ist darin zu suchen daß durch die Zufuhr des Schilddrusenhormons der Bedarf des Gewebes an Nebennierensteroiden plotzlich und erheblich gesteigert wird und daß die in ihrer Funktion herabgesetzte Nebennierenrinde diesen erhohten Anforderungen nicht nachkommen kann Diese Beziehungen sind in dem nachfolgenden Schema (Abb 34) dargestellt A Im Normalfalle sind Bedarf und Produktion der Nebennierenrindenhormone aufeinander abgestimmt B Im Falle der hypophysar bedingten Hypothyreose ist die Produktion an Nebennierenrindenhormonen niedrig aber infolge der bestehenden Hypothyreose auch der Bedarf so daß Angebot und

erst nach Wochen und Monaten schwinden zu sehen. Dafür hält die Wirkung aber auch nicht solange an. Das Trijodthyronin ist deshalb für die Ersteinstellung besser geeignet als für die Dauerbehandlung. Für die letztere kommt wohl nur Thyreoidin oder Natrium-l-Thyroxin in Frage. Aber auch bei der Ersteinstellung

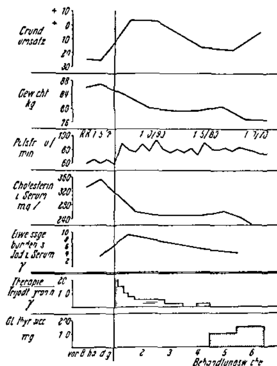


Abb. 33

Abb. 33. Primäre mit Trijodthyronin behandelte Hypothyreose.

Frau Auguste J., 52 Jahre (12159/56). Seit 10 Jahren Menopause. Seit 2 Jahren ohne erkennbare Ursache allgemeine Verlangsamung, Haarausfall, trockene schuppende Haut, Schwellung im Gesicht und in der Pratibialgegend. Rauhe tiefe Stimme, Kälteüberempfindlichkeit. Hartnäckige Obstipation. Im letzten Jahr stenokardische Beschwerden in Form von substernalen Schmerzen, geringfügige Atemnot. Befund: 155 cm, 86 kg. Teigige Schwellung im Gesicht, an Armen und Beinen. Haut trocken und schuppig, um die Augenbrauen gelb verfärbt. Schilddrüse nicht vergrößert. Schütteres Kopfhaar, brüchige Fingernägel. Herz nach beiden Seiten verbreitert. Niederspannungs-EKG. Aus der Unwirksamkeit des TSH-Testes geht hervor, daß es sich um eine primäre Hypothyreose handelt. Keine Änderung der Jodstoffwechseldaten nach Verabfolgung von TSH. Bei der Behandlung fällt die schnell einsetzende, aber flüchtige Wirkung des Trijodthyronins auf. Nach Verminderung der Anfangsdosis bleibt die Erhöhung der Pulsfrequenz jedoch bestehen. Übergang zu einer Dauerbehandlung mit Thyreoidin, die bald eine Normalisierung des Zustandes bewirkt.

sollte man keine allzu schnelle Steigerung der Oxydationen anstreben, mindestens nicht dann, wenn das Myxodem über lange Zeit bestanden hat und das Auftreten einer relativen Hypoxie zu fürchten ist. Aus diesem Grunde erscheint es fraglich, ob sich das Trijodthyronin für die Dauersubstitution des Myxodems durchsetzen wird. Die erforderliche Dosis muß wie stets erprobt werden. Sie liegt zu Beginn zwischen 80 und 150 γ. Dabei entsprachen 20 γ etwa 100 mg Schilddrüsensubstanz. Die Erhaltungsdosis ist ebenfalls wesentlich niedriger als beim Thyroxin; sie liegt etwa bei 50 bis 80 γ pro Tag (Abb. 33). Geht man vom Trijodthyronin nach erfolgtem Ausgleich der klinischen Symptome auf getrocknete Schilddrüse über, so gibt man das letztere wegen der Latenz der Wirkung mit Vorteil schon 2 bis 3 Tage vor Absetzen des Trijodthyronins.

Vorläufig wissen wir noch nicht mit aller Sicherheit, ob das Trijodthyronin nur in der Schilddrüse oder zum Teil auch durch Dejodierung des Thyroxins in der Peripherie gebildet wird. Die überwiegende Zahl der Untersucher ist der Ansicht

daß sowohl Thyroxin wie auch Trijodthyronin in der Schilddruse produziert und als Hormongemisch ins Blut abgegeben werden Hier liegt wahrscheinlich ein Gemisch von l Thyroxin und zwei verschiedenen l Trijodthyroninen vor

Kontrolliert man wahrend einer Therapie mit Trijodthyronin den Spiegel des eiweißgebundenen Jods so ergeben sich niedrigere Werte als bei einer Therapie mit getrockneter Schilddruse obwohl in beiden Fallen das klinische Bild auf Euthyreose schließen laßt Dieser Umstand ist angesichts der Bedeutung des eiweißgebundenen Jods fur die Beurteilung des Therapieerfolges zu beachten Vermutlich hangt er damit zusammen daß das Trijodthyronin die Blutbahn schneller verlaßt Auf der anderen Seite ergibt eine Therapie mit Thyroxin eher zu hohe Werte

6 Die Behandlung der hypophysar bedingten Hypothyreose

Liegt primar eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz vor und hat sich der Thyreotropinversuch als positiv erwiesen so kann man in jedem Fall eine Behandlung mit thyreotropem Hormon versuchen Man injiziert wochentlich 2 bis 3mal 500 Meerschweincheneinheiten als Pretiron fuhrt die Behandlung aber nicht langer als drei Wochen durch Diese Therapie befriedigt jedoch fast nie da die anfanglich gute Wirkung nach kurzer Zeit infolge Bildung von Antikorpern nachlaßt Zudem kann sich leicht eine allerdings reversible Hyperplasie der Schilddruse einstellen die sich durch Druckgefuhl am Halse und Schluckbeschwerden subjektiv bemerkbar macht Besondere Vorsicht ist geboten wenn schon eine Struma besonders eine substernale vorliegt Aus allen diesen Grunden ist es notwendig mehrwochige Pausen in die Behandlung einzuschieben

Auf der anderen Seite ist die Verabfolgung von Schilddrusenhormon zwar ratsam aber nicht ohne Gefahren Eine ungunstige oft sogar deletare Wirkung ist immer dann zu befurchten wenn gleichzeitig eine ausgesprochene Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt Die letztere kann sich dabei sehr erheblich verschlimmern so daß es zu allgemeiner Schwache Anorexie Koronarinsuffizienz und schwerem peripheren Gefaßversagen kommt eine eigentumliche Erscheinung da das Schilddrusenhormon beim thyreogenen Myxodem ja sehr wirksam ist Zur Erklarung sind zwei Umstande anzufuhren Einmal konnen unter dem Einfluß des Schilddrusenhormons Natrium und Wasserverluste auftreten was die Ausbildung einer Krise begunstigt Der zweite Grund ist darin zu suchen daß durch die Zufuhr des Schilddrusenhormons der Bedarf des Gewebes an Nebennierensteroiden plotzlich und erheblich gesteigert wird und daß die in ihrer Funktion herabgesetzte Nebennierenrinde diesen erhohten Anforderungen nicht nachkommen kann Diese Beziehungen sind in dem nachfolgenden Schema (Abb 34) dargestellt A Im Normalfalle sind Bedarf und Produktion der Nebennierenrindenhormone aufeinander abgestimmt B Im Falle der hypophysar bedingten Hypothyreose ist die Produktion an Nebennierenrindenhormonen niedrig aber infolge der bestehenden Hypothyreose auch der Bedarf so daß Angebot und

Nachfrage ausgeglichen sind C Dies wird anders sobald man künstlich Schilddrüsenhormon zuführt Der Bedarf der Peripherie steigt plötzlich an ohne daß die Nebennierenrinde da sie nicht genügend stimuliert wird ausreichende Hormonmengen liefert Das klinische Bild entspricht einer akuten Nebennierenkrise welche die Verabfolgung von Cortison erfordert Aus den Bildern D und E geht hervor daß

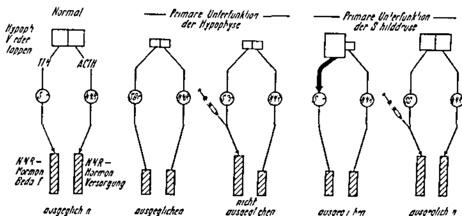


Abb 34 Erläuterung im Text

diese Umstände keineswegs für die primäre Hypothyreose zutreffen Hier wird durch die Zufuhr des Schilddrüsenhormons der Bedarf an Nebennierensteroiden ebenfalls gesteigert Der leistungsfähige Vorderlappen ist im allgemeinen aber imstande die Nebennierenrinde zu ausreichender Tätigkeit zu stimulieren Nachfrage und Produktion entsprechen einander Eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann nicht eintreten Treten die beschriebenen Erscheinungen beim sekundären Myxödem auf so spricht dies für eine weitgehende Zerstörung des Vorderlappens In leichteren Fällen beobachtet man sie nicht Hier kann man ungestraft Schilddrüsenhormon verabfolgen doch sollte man nicht mehr als 30 bis 50 mg getrockneter Schilddrüse oder 0 25 mg Thyroxin täglich geben

Bei der Verabfolgung von Schilddrüsenhormon bei hypophysärer Insuffizienz ist auch aus einem anderen Grunde noch Vorsicht geboten Das Schilddrüsenhormon hat eine katabolische Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel d h die an sich schon gefährdete Stickstoffbilanz wird weiterhin verschlechtert Es empfiehlt sich deshalb eine Behandlung mit männlichem Keimdrüsenhormon vorauszuschicken oder wenigstens nebenher laufen zu lassen Man nutzt so die anabolische Wirkung des Keimdrüsenhormons aus und kann eine ausgeglichene Stickstoffbilanz erhalten Zunächst verabfolgt man 250 mg Testoviron intramuskulär in Form von Kristallsuspension alle 6 Wochen und geht später auf 50 mg im gleichen Zeitabstand zurück Bei Frauen wählt man eine etwas kleinere Dosis um eine Maskulinisierung zu vermeiden oder auch Methylandrostendiol (als Notandren) bei dem diese Wirkung zurücktritt

Liegen Anzeichen von Nebennierenrindeninsuffizienz vor was sehr oft der Fall ist so kombiniert man die Testovironbehandlung mit Cortisongaben (100 mg

oral in vier Einzeldosen spater 15 bis 30 mg taglich) oder auch mit ACTH (40 mg intramuskular in Depotform jeden zweiten Tag) weil die Nebennierenrinde in diesen Fallen stets durch ACTH zu aktivieren ist Um unerwunschte Nebenwirkungen auf den Elektrolythaushalt zu vermeiden gibt man an Stelle des Cortison Prednison in einer Tagesmenge von zunachst 20 bis 30 spater 5 bis 10 mg Nach dreiwochiger Vorbehandlung beginnt man mit Darreichung des Schilddrusenhormons wobei man mit moglichst kleinen Dosen (30 bis 50 mg getrockneter Schilddruse) beginnt Die richtige Menge ist zu erproben Feste Regeln lassen sich nicht geben Doch wird die Dosis im allgemeinen unter *100 mg liegen*

Die sonst unter der Schilddrusentherapie zu beobachtenden Natriumverluste sind bei gleichzeitiger Darreichung von Rindenhormon kaum zu erwarten Deshalb erubrigt sich auch meist die Erganzung der Kost mit Natrium Dies ist nur durch zufuhren wenn es zu einer wirklichen Krise gekommen ist Natriumgaben bis zu 4 0 g pro Tag sind in diesem Fall angebracht Die Kost soll viel hochwertiges Eiweiß und reichlich Kohlenhydrate enthalten damit hypoglykamische Zustande vermieden werden

Als Regel darf gelten daß das primare Myxodem rasch und gut auf die Therapie mit Schild

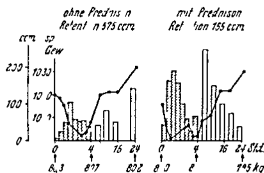


Abb 35

Hypophysares Myxodem bei Vorliegen eines chromophoben Hypophysenadenoms Belastung mit 1000 ccm Wasser vor und nach Prednisonbehandlung

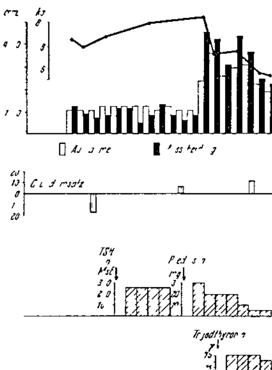


Abb 36

Hypophysares Myxodem bei Vorliegen eines chromophoben Adenoms Erhebliche Wasserretention vor der Behandlung Die Verabreichung von TSH hat keine Wirkung Nach Prednison tritt aber eine gewaltige Wasserausscheidung ein desgleichen hat Trijodthyronin noch einmal einen deutlichen Effekt

drüsenhormon anspricht während die Reaktion beim sekundären (hypophysären) Myxödem keineswegs gleich gut ist Anämie Kälteempfindlichkeit mangelnde Schweißsekretion werden nur wenig beeinflußt Auch geht die Ödemausschwemmung nur unvollkommen vor sich Der Grundumsatz steigt zwar an, aber nicht im gleichen Maße wie beim primären Myxödem Der Grund ist wohl darin zu suchen daß immer noch eine gewisse Basalaktivität der Schilddrüse vorhanden ist Liegt ein sehr ausgesprochenes hypophysäres Myxödem bei lange bestehender Krankheit mit sekundärer Fibrose der Schilddrüse, myxödematösen Veränderungen der Haut und hohen Cholesterinwerten vor so ist die Reaktion nicht schlechter als beim primären Myxödem Im allgemeinen sind aber die Erfolge bescheidener Ganz anders bei Verabfolgung von Cortison Hydrocortison und Prednison Hier tritt eine schlagartige subjektive Besserung mit oft gewaltiger Wasserausschwemmung ein (Abb 35 und 36) Der Grundumsatz steigt nach *Sheehan* am sichersten durch kombinierte Schilddrüsen und Cortisonbehandlung an Bis zu einem gewissen Grade lassen sich die verschiedenen Reaktionen auf das Schilddrüsenhormon auch differentialdiagnostisch verwenden

Literaturverzeichnis

Albeaux Fernet M J Clin Endocr *15* 1239 (1955) — *Astwood E B* J Amer Med Ass *122* 78 (1943) — *Astwood E B Sullivan T Bissell A* und *Tyslowit R* Endocrinology *32* 210 (1943) — *Astwood E B* J Clin Endocr *11* 1045 (1951)

Bansi H W Klin Wschr *19 S* 1277 — *Bansi H W* und *Großkurth G* Zbl Klin Med *116* 583 (1931) — *Bansi H W* Thyreotoxikosen und antithyreoidale Substanzen Stuttgart 1951 Hdb d Inn Medizin 4 Aufl 7 Bd I Teil 457 — *Bansi H W* und *Fretwurst F* Klin Wschr *1954* 887 — *Barker S B* J Biol Chem *173* 715 (1948) — *Barret H W Goodman I* und *Dittmer K* J Amer Chem Soc *70* 1753 (1948) — *Bartels E C* J Clin Endocr *9* 1190 (1949) — *Bartels E C* und *Sjögren R W* J Clin Endocr *11* 1057 (1951) — *Bartels E C* Ann Int Med *37* 1123 (1952) J Clin Endocr *13* 95 (1953) Surg Clin N America *33* 757 (1953) J Clin Endocr *13* 1305 (1953) — *Bartels E C* und *Kohn M M* J Clin Endocr *14* 1403 (1954) — *Passalleck H* Dtsch med Wschr *1951* 464 — *Bauer F K Goodwin W E Libby R L* und *Cassen B* J Laborat Clin Med *39* 153 (1952) Radiology *61* 935 (1953) — *Beierwaltes W H* J Laborat Clin Med *6* 861 (1950) J Clin Endocr *11* 512 (1951) — *Birkle K* Zschr menschl Vererb Konstit lehre *32* 68 (1953) — *Blumgart H L* und *Berlin D D* Arch Int Med *91* 866 (1953) — *Bonnin H* und *Moretti G F* Rev neurol *79* 130 (1947) — *Boothby W M Sandiford J Sandiford K* und *Slosee J* Transact Ass Amer Physicians *40* 195 (1925) — *Bornstein A* Dtsch med Wschr *1930* 1861

Cat B Petit D W und *Starr P* J Clin Endocr *11* 978 (1951) — *Chevelley J Kenigsberg S Gerl A* und *McGavack T H* J Clin Endocr *13* 879 (1953) — *Clark E D Moe R H* und *Adams E E* Surgery *26* 331 (1949) — *Clark E D Nelsen T S* und *Raiman P J* J Amer Med Ass *151* 551 (1953) — *Collip J B* und *Anderson E M* Lancet *1* 76 (1934) — *Crile G* und *Hazard J B* J Clin Endocr *11* 1153 (1951) — *Crile G* und *Schneider R W* Cleveland Clin Quart *19* 219 (1952) — *Crile G* und *McCullagh E P* Ann Surg *134* 18 (1954) — *Crile G jr McCullagh E P* und *Glasser O* J Clin Endocr *13* 566 (1953) Cleveland Clin Quart *16* 1 (1949) — *Crispell K R Williams G A Parson W* und *Hollifield G* J Clin Endocr *17* 2 1 (1957)

Davidson L A G Brit Med J *1955* II 1300 — *Decourt J Dollfus M Dubois Poulsen A* und *Cambier J* Ann endocr *13* 164 (1952) — *Dobyns B M* J Clin Endocr *10* 1202 (1950) — *Dobyns B M Vickery A L Maloof F* und *Chapman E M* J Clin Endocr *13* 548 (1953) — *Dobyns B M* und *Wilson L A* J Clin Endocr *14* 1393 (1954) — *Doniach D* Lancet *1953* I 873 — *Douglas D* und *Kennie A T* Brit Med J *1952* 1387

Eggenberger H Schweiz med Wschr *1922* 9 Münch med Wschr *1924* 972 Helvet med acta *3* 103 (1936) — *Eickhoff W* Schilddrüse und Basedow Thieme Verlag Stuttgart 1949 Schweiz med Wschr *1950* 165 — *v Eiff A* und *Jesdinsky J* Klin Wschr *1954* 317 — *v Eiff A* Verh Dtsch Ges inn Med *1955* 106 — *Engstrom W W Kydd D M Man E B* und *Peters J P* J Clin Endocr *10* 1251 (1950) — *Esser H* und *Schmengler E E* Dtsch Arch klin Med *193* 481 (1947)

Fraser T R und *Wilkinson M* Brit Med J *4808* 481 (1953) — *Fraser T R Abbatt J D* und *Stewart F S* Brit J Radiol *27* 23 (1954) — *Fraser T R Garrod O Hanno M G W* und *Jadresic A* J Clin Endocr *14* 12 0 (1954)

Ganong W F Fredrickson D S und *Hume D M* J Clin Endocr *14* 773 (1954) Endocrinology *57* 355 (1955) — *Godley A F* und *Stanbury J B* J Clin Endocr *14* 70 (1954) — *Goetsch E* und *Kamner M* J Clin Endocr *15* 1010 (1955) — *Goldsmith P* und *Stanbury J B* J Clin Endocr *13* 856 (1953) J Clin Endocr *15* 568 (1955) — *Gottschalk C W* und *Riggs D S* J Clin Endocr *12* 235 (1952) — *Greer M A* J Clin Endocr *12* 1259 (1952) — *Greer M A* und *Astwood E B* J Clin Endocr *13* 1312

(1953) — *Greer M A* und *Smith G E* J Clin Endocr *14* 1374 (1954) — *Griesbach W E* und *Purves H D* Endocrinology *49* 244 (1951) — *Groß J* und *Pitt Rivers R* Lancet *262* (1952) Biochem J *53* 652 (1952) — *Grynkewich S E Laughlin R M Herron F T* und *Carmee W J jr* Amer J Med Sc *222* 142 (1951)

Hamilton J G und *Soley M H* Amer J Physiol *131* 135 (1940) — *Heinbecker P* J biol Chem *93* 327 (1931) — *Hutchison J H* und *McGirr E M* J Clin Endocr *14* 869 (1954) Lancet *1956* 1035

Irwin G W van Vactor H D und *Norris M S* J Amer Med Ass *149* 1637 (1952) — *Iversen K* J Amer Med Ass *146* 963 (1951)

Jackson A D M Arch Dis Childh *29* 571 (1954) — *v Jagić N* und *v Zimmermann Meinzingen O* Munch med Wschr *1939* 201 — *Jahn D* Verh Dtsch Ges inn Med *1951* 140 Med Klin *1952* 512 — *Jones A* Brit J Radiol *24* 637 (1951) — *Joslin E P* The Treatment of Diabetes mellitus Philadelphia 1948

Kahn J Sprit ler R J und *Shector W E* Ann Int Med *39* 1129 (1953) — *Kepler E J* und *Boothby W M* Amer J Med Sc *182* 476 (1931) — *Klein E* Klin Wschr *1952* 462 *1953* 17 Dtsch Arch klin Med *200* 664 (1953) — *Klein E* und *Wiedemann U* Dtsch med Wschr *1953* 877 — *Klein E* Verh Ges inn Med 60 Kongreß *1954* 909 Zschr Altersforsch *VIII 119* (1954) Internistentagung Leipzig Nov 1955 Ärztl Wschr *1957* 783 Habilitationsarbeit Dusseldorf 1957 — *Kleinsorg H* und *Kruskemper H L* Dtsch med Wschr *80* 578 (1955) — *King I D* und *Hamilton F E* Transact Amer Goiter Ass *1940* 272 — *King S T* und *Rosellini L J* J Amer Med Ass *129* 26 (1945) — *Kirbeby K* J Clin Endocr *14* 561 (1954) — *Kurland G S*, *Hamolsky M W* und *Freudberg A S* J Clin Endocr *15* 1354 (1955)

Lange G und *Westott R* Brun s Beitr klin Chir *182* 477 (1951) — *Lange J* Dtsch med Wschr *1955* 926 — *Lederer J* Ann endocr *13* 697 (1952) — *Lerman J* J Clin Endocr *13* 1341 (1954) In *Means* The Thyroid and its diseases

MacAllister F F Johnston W und *Sovires A H Farguharson R F* Ann Int Med *34* 1008 (1951) — *McCullagh E P Humphrey D C McGarvey C I* und *Sundgren V* J Amer Med Ass *147* 106 (1951) — *McCullagh E P* Ann Int Med 37 739 (1952) J Clin Endocr *13* 818 (1953) — *McGavack T H* Clin North America *38* 603 (1952) — *McGavack T H Chevalley J Rueckendorf H K Haar H O* J Clin Endocr *16* 887 (1956) — *McGirr E M* und *Hutchison J H* J Clin Endocr *15* 668 (1955) — *McGirr E M Hutchison J H* und *Clement E* Lancet *1956* 906 — *Magnus Levy A* Zschr klin Med *33* 269 (1897) — *Mahaux J* Ann endocr *6* 121 (1945) — *Mancini R E Garberj J C* und *de la Balze F A* Rev Soc argent biol *27* 285 (1951) — *Marine D* und *Kimball O P* J Laborat Clin Med *3 40* (1917) — *Marine D* und *Rosen S H* Proc Soc Exper Biol Med *30* 901 (1933) — *Martini P* Dtsch med Wschr *1955* 1625 und 1694 — *Marx H* In Hdb d Inn Med 3 Aufl VI/1 121 — *Means J H Hertz S* und *Lerman J* Transact Ass Amer Physicians *55* 32 (1940) — *Means J H* The Thyroid and its diseases Philadelphia 1948 — *Means J H* und *Stanbury J B* Amer J Med Sc *220* 357 (1950) — *Means J H* Bull N Y Acad Med *26* 583 (1950) — *Meckstroth C V Rapport R L Curtis G M* und *Simcox S J* J Clin Endocr *12* 1373 (1952) — *Morgans M* und *Trotter W* Lancet *1953* II 1335 *1954* I 749 — *Morton M E* und *Starr P* The clinical problems of advancing years Philadelphia 1951 — *v Muller F* Dtsch Arch klin Med *51* 335 (1893) — *Mustacchi P Petermann M L* und *Rall J E* J Clin Endocr *14* 729 (1954) — *Myant N B Pocchin E E* und *Goldie E A G* Clin Sc *8* 109 (1949)

Naffziger H C und *Jones O W jr* J Amer Med Ass *99* 638 (1932) — *Novelli E* und *Parodi F* Arch E Maragliana Pat *7* 353 (1952)

Oberdisse K und *Leu W* Klin Wschr *1942* 248 — *Oberdisse K* und *Tonnis W* Erg Inn Med *II* N F *975* (1953) — *Oberdisse K* in Die partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz Springer Verlag Berlin 1957 Dtsch med Wschr *1957* 59 und 80 — *Oeenthal F* Dtsch med Wschr *1954* 1568

Parade G W Med Klin *1930* 617 — *Paufique L Papillon J* und *Guinet P J* radiol électrol *32* 21 (1951) — *Pauli A M* und *Philipps R W* J Clin Endocr *14* 554 (1954) — *Perlmutter M* und *Riggs D S* J Clin Endocr *9* 430 (1949) — *Pfeiffer W H* J Clin Endocr *16* 542 (1956) — *Plummer H S* und *Boothby W M* Amer J Physiol *55* 295 (1921) — *Plummer H S* J Amer Med Ass *77* 243 (1921) *80* 1955 (1923) — *Pochin E E* Lancet *6619* 41 (1950) *6620* 84 (1950) — *Pröscholdt P* und *Horst W* Strahlentherapie *88* 253 (1953)

De Quervain F Münch med Wschr *1931* II 1020 Schweiz med Wschr *1935* II 1157 Mitt Grenzgeb Med Chir *44* 538 (1936)

Raben M S J Clin Endocr *13* 469 (1953) — *Rappoport P L Curtis G M* und *Simcox S J* J Clin Endocr *11* 1549 (1951) — *Ranson S W* und *Magoun H W* Erg Physiol *41* 56 (1939) — *Rawson W* Ciba Foundation *IV* 294 (1952) Colloquia on Endocrinology — *Recant L* und *Riggs D* J Clin Invest *31* 89 (195) — *Reveno W S* und *Rosenbaum H* N England Med *245* 364 (1951) — *Richard M* Helvet chir acta *18* 505 (1951) Schweiz med Wschr *1951* 4 *1951* 869 — *Riedel B M* Verh Dtsch Ges Chir *25* 101 (1896) — *Robbins J Rall J F Trunnell J B* und *Rawson R W* J Clin Endocr *11* 1106 (1951)

Salassa R M J Clin Endocr *13* 857 (1953) — *Seller W T* und *Rosenbaum I* Amer J Med Sc *224* 628 (1952) — *Selenkow H A Rivera A* und *Thorn G W* J Clin Endocr *17* 1131 (1957) — *Shorr E Richardson H B* und *Mansfield J S* Proc Soc Exper Biol Med *32* 1340 (1935) — *Skillern P G* und *Evans B P* Arch Int Med *234* 99 (1957) — *Smelser G K* Amer J Ophth *20* 1189 (1937) — *Solomon D H Beck J C Vander Laan W P* und *Astwood E B* J Amer Med Ass *152* 201 (1953) — *Schessler A* Aerztl Wschr *10* 1021 (1955) — *Schultz A L* und *Jacobson W E* J Clin Endocr *12* 1205 (1952) — *Stanbury J B* und *Hedge A N* J Clin Endocr *10* 1471 (1950) — *Stanbury J B* und *Wyngaarden J B* Metabolism *1* 533 (1952) — *Stanbury J B* J Clin Endocr *13* 1270 (1953) Bull organ mond santé Genève *9* 183 (1953) — *Stanbury J B* und *McGirr E M* Amer J Med *22* 712 (1957) — *Stanley E B* und *Astwood E B* Endocrinology *44* 588 (1949) — *Starr P Segall H N* und *Means J H* Arch Int Med *34* 355 (1924) — *Starr P* Hypothyroidism Springfield *III* 1954 — *Starr P* und *Liebhold Schueck P* J Amer Med Ass *155* 732 (1954) Ann Int Med *42* 555 (1955) — *Strauß E Ruder J* und *Jakob A* Verh Ges Verdauungskrkh *17* 181 (1953)

Taurog A und *Chaikoff I L* J Biol Chem *163* 313 (1946) — *Taylor S* J Clin Endocr *14* 1412 (1954) — *Thompson W O Brailey A G Thompson K P* und *Thorp E G* Arch Int Med *45* 261 (1930) *45* 430 (1930) *45* 420 (1930) — *Thompson W O Dickie L F N Morris A E* und *Hilkevitch B H* Endocrinology *15* 65 (1931) — *Thoren A* und *Wijnbladh H* Acta endocr *22* 294 (1956) — *Tighe W J* J Clin Endocr *12* 1220 (1952) — *Tonnies W Muller W* und *Reinmeyer H* Acta endocr Khvn *12* 227 (1953)

Uotila U U Endocrinology *25* 129 (1940) *25* 605 (1939)

Van der Lan J E und *Van der Lan W P* Endocrinology *40* 403 (194) — *Van der Lan W P* und *Caplan P* J Clin Endocr *14* 222 (1954) — *Vlaym L* Acta endocr Khvn *2* 273 (1956)

Wagner-Jauregg H Wien klin Wschr *1925* 1949 *1934* 321 — *Waldenstrom J* Acta med Scand *121* 251 (1945) — *Wedler H W* Stammhirn und innere Erkrankungen Springer Verlag 1953 — *Werner S C Hamilton H B* und *Nemeth M* J Clin Endocr *12* 1561 (195) — *Werner S C* J Clin Endocr *13* 1332 (1953) — *Wespi Eggenberger H J* Erg inn Med *61* 480 (1942) Wien klin Wschr *1950* 21 und 40 — *Whitesell F B* und *Black P M* J Clin Endocr *9* 1202 (1949) — *Williams R H* J Clin Endocr *6* 1 (1946) Amer J Med *7* 702 und 718 (1949) Textbook of Endocrinology Philadelphia 1955 — *Wang E S* und *Asper S P* Bull Johns Hopkins Hosp *90* 201 (1952) — *Wolff J* und *Chaikoff J I* Endocrinology *42* 468 (1948) — *Wyngaarden J B Wright B M* und *Ways P* Endocrinology *50* 537 (1952)

Zondek H Münch med Wschr *1918* 1180 — *Zondek H Leszynsky H E* und *Zondek G W* Acta endocr *18* 117 (1955)

Sachregister

Sachregister